

**Verlauf und Entwicklung von Kindern mit Choanalatresie/-stenose
unter besonderer Berücksichtigung des CHARGE-Syndroms
an der Universität Leipzig von 1997 bis 2007**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von: Christin Janus
geboren am 27.10.1982 in Lutherstadt Wittenberg

angefertigt an: Universitätsklinikum Leipzig AÖR
Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie

Betreuer: Frau Prof. Dr. med. K. Rothe
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Klinik für Kinderchirurgie

Mitbetreuer: Herr PD Dr. med. U. Bühligen
Universitätsklinikum Leipzig AÖR
Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 17. Juni 2014

Bibliographische Beschreibung

Christin Janus

Verlauf und Entwicklung von Kindern mit Choanalatresie/-stenose unter besonderer Berücksichtigung des CHARGE-Syndroms an der Universität Leipzig von 1997 bis 2007

Universität Leipzig, Dissertation

106 S., 102 Lit., 28 Abb., 20 Tab.

Referat:

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich umfassend mit dem Krankheitsbild der Choanalatresie/-stenose und begleitend auftretenden Fehlbildungen. Schwerpunkt ist das CHARGE-Syndrom als häufig vorkommender Fehlbildungskomplex.

25 Patienten wurden mit der Diagnose Choanalatresie/-stenose am Kinderzentrum des Universitätsklinikums Leipzig AöR von 1997 bis 2007 behandelt. In sechs Fällen trat ein CHARGE-Syndrom auf. Zur retrospektiven Auswertung kamen allgemeine Patienteninformationen, Daten zu Schwangerschaft, Geburt und postnataler Anpassung sowie Therapiemaßnahmen, genetische Untersuchungen und der kindliche Wachstumsverlauf. In 16 Fällen konnten prospektive Angaben ermittelt werden. Es erfolgte eine klinische Untersuchung sowie die Durchführung von Entwicklungstests. Dabei wurden je nach Alter des Kindes die Denver Entwicklungsskalen bzw. der Five to Fifteen-Fragebogen eingesetzt. Ein Elternfragebogen diente der Erfassung soziodemographischer Daten, Informationen bezüglich der kindlichen Entwicklung, auftretender Erkrankungen und Inanspruchnahme ambulanter therapeutischer Maßnahmen sowie der Beurteilung der kindlichen Nasenatmung. Besonderes Interesse galt der Einschätzung der Lebensqualität betroffener Eltern. Zum Einsatz kam das Ulmer Lebensqualitäts-Inventar für Eltern chronisch kranker Kinder. Auf die große Bedeutung der kindlichen Frühförderung und die intensive Unterstützung dieser Familien wird hingewiesen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1. Einleitung und Zielsetzung.....	1
2. Theoretische Grundlagen	3
2.1. Die Choanalatresie	3
2.1.1. Anatomie.....	3
2.1.2. Historie.....	4
2.1.3. Embryologie und Pathogenese	4
2.1.4. Definition und Klassifikation	5
2.1.5. Epidemiologie	6
2.1.6. Symptomatik.....	6
2.1.7. Diagnostik	6
2.1.8. Behandlungsmethoden.....	7
2.1.9. Assoziierte Anomalien	9
2.2. Das CHARGE-Syndrom.....	10
2.2.1. Historie.....	10
2.2.2. Definition	10
2.2.3. Embryologie	11
2.2.4. Genetik.....	11
2.2.5. Epidemiologie	12
2.2.6. Klinik.....	13
2.2.7. Differentialdiagnosen.....	19
2.2.8. Pränatale Diagnostik	19
2.2.9. Postnatales Management	20
2.2.10. Diagnostik.....	20
2.2.11. Therapie	21
2.2.12. Postnatale Sterblichkeit und Lebenserwartung	23

3. Patienten und Methodik.....	24
3.1. Patientenkollektiv	24
3.2. Studienbeschreibung.....	24
3.2.1. Klinische Untersuchung.....	25
3.2.2. Elternfragebogen	25
3.2.3. Das Ulmer Lebensqualitäts-Inventar für Eltern chronisch kranker Kinder.....	27
3.2.4. Denver Entwicklungsskalen.....	31
3.2.5. Five to Fifteen-Fragebogen	33
3.3. Datenanalyse.....	34
3.3.1. Problematik der kleinen Fallzahl	34
3.3.2. Datenauswertung.....	34
4. Ergebnisse.....	35
4.1. Patientenkollektiv	35
4.2. Epidemiologische Daten.....	37
4.2.1. Pränatalperiode	37
4.2.2. Geburt.....	40
4.2.3. Postnatale Adaptation	41
4.2.4. Häufigkeit und Lokalisation der Choanalatresie/-stenose	44
4.2.5. Assoziierte Diagnosen	45
4.2.6. Detaillierte Betrachtung der Patienten mit CHARGE-Syndrom.....	47
4.2.7. Therapie der Choanalatresie/-stenose.....	49
4.2.8. Genetik.....	51
4.3. Klinische Untersuchung.....	52
4.3.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchung	52
4.4. Wachstum	56
4.5. Elternfragebogen.....	59
4.5.1. Familie.....	59
4.5.2. Entwicklung.....	60

4.5.3.	Erkrankungen	61
4.5.4.	Ambulante Therapie	61
4.5.5.	Einschätzung der Nasenatmung.....	62
4.5.6.	Visuelle Analogskala.....	63
4.6.	Ulmer Lebensqualitäts-Inventar.....	65
4.7.	Denver Entwicklungsskalen.....	69
4.8.	Five to Fifteen-Fragebogen	71
5.	Diskussion.....	74
5.1.	Patientenkollektiv	75
5.2.	Epidemiologische Daten.....	76
5.2.1.	Pränatalperiode	76
5.2.2.	Geburt.....	76
5.2.3.	Postnatale Adaptation	77
5.2.4.	Häufigkeit und Lokalisation der Choanalatresie/-stenose	77
5.2.5.	Assoziierte Diagnosen	78
5.2.6.	Detaillierte Betrachtung der Patienten mit CHARGE-Syndrom.....	79
5.2.7.	Therapie der Choanalatresie/-stenose.....	83
5.2.8.	Genetik.....	84
5.3.	Klinische Untersuchung.....	85
5.4.	Wachstum	85
5.5.	Elternfragebogen.....	86
5.5.1.	Familie.....	86
5.5.2.	Entwicklung.....	87
5.5.3.	Erkrankungen	87
5.5.4.	Ambulante Therapie	88
5.5.5.	Einschätzung der Nasenatmung mittels visueller Analogskala	88
5.6.	Ulmer Lebensqualitäts-Inventar.....	89
5.7.	Denver Entwicklungsskalen.....	92

5.8. Five to Fifteen-Fragebogen	93
6. Zusammenfassung	95
7. Literaturverzeichnis	97
8. Abbildungsverzeichnis	105
9. Tabellenverzeichnis	106

Anhang

Danksagung

Lebenslauf

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Abkürzungsverzeichnis

CHD7	Chromodomain-Helicase-DNA-bindendes-Protein-7
CT	Computertomogramm
CTG	Cardiotokogramm
dt.	deutsch
DES	Denver Entwicklungsskalen
EKG	Elektrokardiogramm
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FTF	Five to Fifteen-Fragebogen
GÖR	gastroösophagealer Reflux
HRQL	Health Related Quality of Life
ICD	International Classification of Disease
MRT	Magnetresonanztomogramm
PQL	Parental Quality of Life
PR	Prozentrang
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
ULQIE	Ulmer Lebensqualitäts-Inventar für Eltern chronisch kranker Kinder
VAS	visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung und Zielsetzung

Die Choanalatresie/-stenose gehört zur Gruppe der seltenen Fehlbildungen. Besonders im Neugeborenenalter kann sie einen akut lebensbedrohlichen Notfall darstellen und ist daher von großer medizinischer Bedeutung.

Obwohl die ersten Beschreibungen einer Choanalatresie/-stenose bereits mehr als 200 Jahre zurückliegen, beschäftigt dieses Krankheitsbild auch heute noch Pädiater, Kinderchirurgen und Hals-Nasen-Ohrenärzte. Nach wie vor bestehen kontroverse Meinungen zu Pathogenese, diagnostischem Vorgehen und Therapieformen (CORRALES und KOLTAI 2009). Das häufig in Kombination mit der Choanalatresie/-stenose auftretende CHARGE-Syndrom ist ein seltener Krankheitskomplex, der zu den „rare diseases“ gezählt werden kann. Aufgrund dessen wird es im klinischen Alltag in differentialdiagnostischer Hinsicht oft vernachlässigt. Jedoch ist eine frühe Diagnosestellung äußerst wichtig, um zügig Hilfe leisten zu können (BLAKE et al. 2005). Es wurde nachgewiesen, dass sich der Zeitpunkt der Erstdiagnose direkt auf das Outcome der CHARGE-Kinder auswirkt (SEARLE et al. 2005).

Aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes und der daraus resultierenden geringen Patientenzahl in den jeweiligen Studien, ist es wichtig, weltweit gewonnene Erkenntnisse gesammelt darzustellen, um so vor Ort die Versorgungsqualität und das Outcome der betroffenen Kinder zu verbessern.

Ziel der vorliegenden Dissertation ist die Analyse der Patienten, welche mit der Diagnose Choanalatresie und/oder -stenose im Zeitraum von Januar 1997 bis Dezember 2007 am Kinderzentrum des Universitätsklinikums Leipzig AöR betreut und gegebenenfalls durch die Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie operativ versorgt wurden. Dabei kamen sowohl Kinder mit isolierter Choanalatresie/-stenose als auch mit zusätzlich aufgetretenen Fehlbildungen zur Auswertung.

Im Fokus der Studie stehen Unterschiede zwischen isolierten oder mit weiteren Fehlbildungen assoziierten Choanalatresien/-stenosen. Dabei ist das CHARGE-Syndrom von besonderem Interesse. Es werden epidemiologische Daten aufgeschlüsselt, auf Besonderheiten von CHARGE-Kindern hingewiesen und Unterschiede bezüglich der gewählten Therapie dargestellt.

Die Analyse soll zum einen die Versorgungsqualität des Patientenkollektivs beschreiben und zum anderen die psychosoziale Belastung der Familien sowie Umfang und Qualität von Früh- und Langzeitförderung bewerten. Vor diesem Hintergrund stellen sich folgende Fragen:

- Korreliert die Zahl begleitender Fehlbildungen mit dem Auftreten von Fehlbildungen und Syndromen innerhalb der Familie?
- Wie gestaltet sich je nach Anzahl assoziierter Fehlbildungen die ambulante Betreuung und Förderung der Patienten?
- Wie schätzen Eltern die kindliche Nasenatmung vor und nach medizinischer Betreuung ein? Gibt es Unterschiede bezüglich der Anzahl an Begleitfehlbildungen oder hinsichtlich der gewählten Therapie?
- Finden sich Zusammenhänge zwischen der psychomotorischen Entwicklung von Kindern mit Choanalatresie/-stenose und der Anzahl begleitender Fehlbildungen?
- Bestehen Unterschiede in der psychomotorischen Entwicklung zwischen den Geschlechtern?

Ein wichtiges Ziel der Arbeit ist die Einschätzung der familiären Lebensqualität im untersuchten Patientenkollektiv. Im Falle der chronischen Erkrankung eines Kindes ist es unerlässlich, die Lebensqualität der gesamten Familie zu beurteilen. So können stark belastete Familien identifiziert werden, die eine besondere Unterstützung benötigen. In diesem Zusammenhang entstehen weitere Fragen:

- Wird die Lebensqualität von Müttern und Vätern unterschiedlich empfunden und ist die erlebte Belastung vom Geschlecht des Kindes bzw. von der Anzahl assoziierter Fehlbildungen abhängig?
- Bedingen Familienstand und Lebensqualität der Eltern einander?

Vor dem Hintergrund der Literatur werden die gewonnenen Erkenntnisse diskutiert und bewertet. Die vorliegende Arbeit erhält dadurch den Stellenwert einer internen Qualitätssicherung für die Behandlung dieser seltenen Atemwegsproblematik.

Es ist ein Anliegen dieser Studie, die große Bedeutung der kindlichen Frühförderung und Begleitung der ganzen Familie deutlich zu machen. Ebenso soll die Wichtigkeit einer multidisziplinären Zusammenarbeit hervorgehoben werden.

2. Theoretische Grundlagen

2.1. Die Choanalatresie

2.1.1. Anatomie

Die Choanen trennen die Nasenhaupthöhle vom Nasenrachenraum. Sie werden aus den drei Knochen Vomer (medial), Os sphenoidale (kranial) und Os palatinum (lateral und kaudal) gebildet (Abb. 1). Den lateralen Anteil des Os palatinum bildet die Lamina perpendicularis, der kaudale Teil entspricht der Lamina horizontalis (GÖTTE 2010a).

Die kindlichen Choanen sind in der Regel von nahezu runder Form. Im Erwachsenenalter ist die Choane hingegen aufgrund des Wachstums der Nasenhöhle doppelt so hoch wie breit (ANDERHUBER 2010). Die Weite sollte bei Kindern bis zwei Jahre mindestens 3,7 mm, bei Kindern bis zum achten Lebensjahr mindestens 3,4 mm betragen (HOSTEN und LIEBIG 2000).

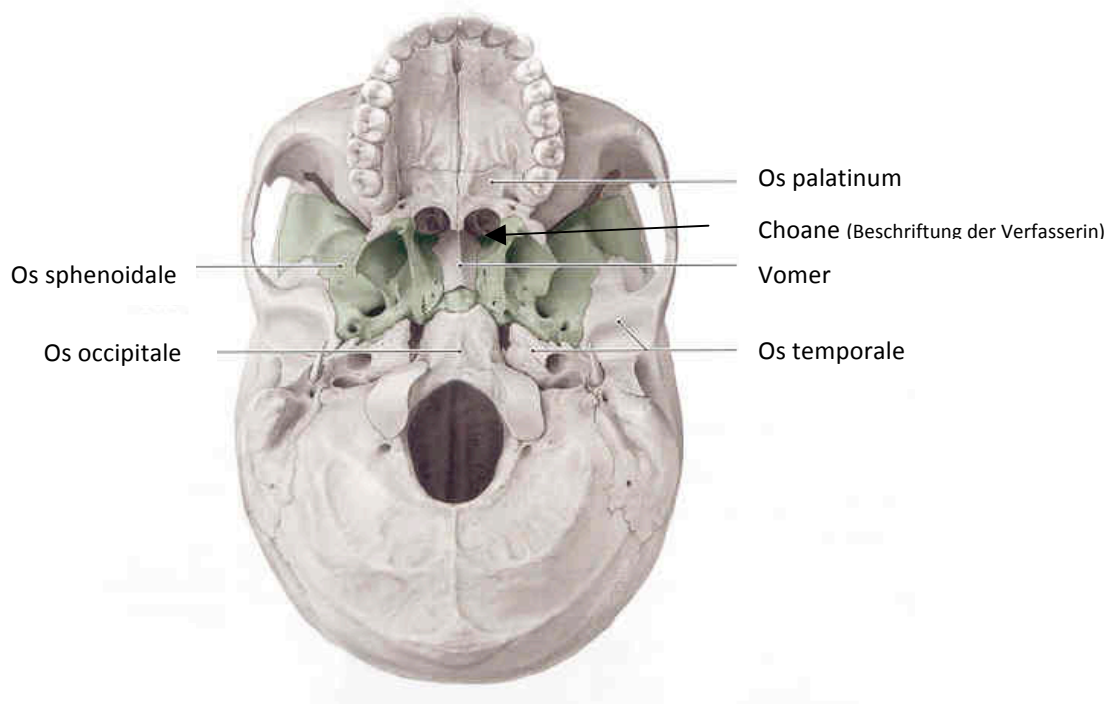


Abb. 1: Ansicht der Schädelbasis von unten (SCHÜNKE et al. 2009)

Im Falle einer Choanalatresie/-stenose findet sich ein vergrößerter Vomer und ein nach medial verlagertes Os sphenoidale. Dies führt zu einer Verengung bzw. einem Verschluss der hinteren Nasenöffnung (TEISSIER et al. 2008).

2.1.2. Historie

Johann George Roederer beschrieb im Jahre 1755 als Erster die Choanalatresie (HENGGERER et al. 2008). 1830 machte Adolf Otto detaillierte Angaben über beteiligte anatomische Strukturen. Die erste erfolgreiche Operation einer Choanalatresie wurde von Carl Emmert 1851 durchgeführt. Er punktierte auf transnasalem Weg mit einem Trokar die beidseitige, knöcherne Atresie eines Kindes. In den folgenden Jahrzehnten wurden verschiedene Zugangswege, wie der transseptale, transmaxillare oder transpalatinale Zugang, entwickelt und wesentliche Informationen über die Choanalatresie gewonnen (PIRSIG 1986).

2.1.3. Embryologie und Pathogenese

Im Zuge der Entwicklung der Nase kommt es zur Bildung der Choanen. Aus den Riechgruben bilden sich die primären Nasenhöhlen (Abb. 2, Bild A und B). Durch Ruptur der Membrana oronasalis in der fünften bis sechsten Embryonalwoche entsteht nun eine Verbindung zur Mundhöhle und zum Pharynx, die primären Choanen (Abb. 2, Bild B und C). Durch Ausbildung des sekundären Gaumens werden die Nasenhöhlen wieder von der Mundhöhle getrennt und es verbleibt lediglich die Öffnung zum Nasopharynx, die endgültige Choane (Abb. 2, Bild D) (SADLER 2008, GÖTTE 2010b).

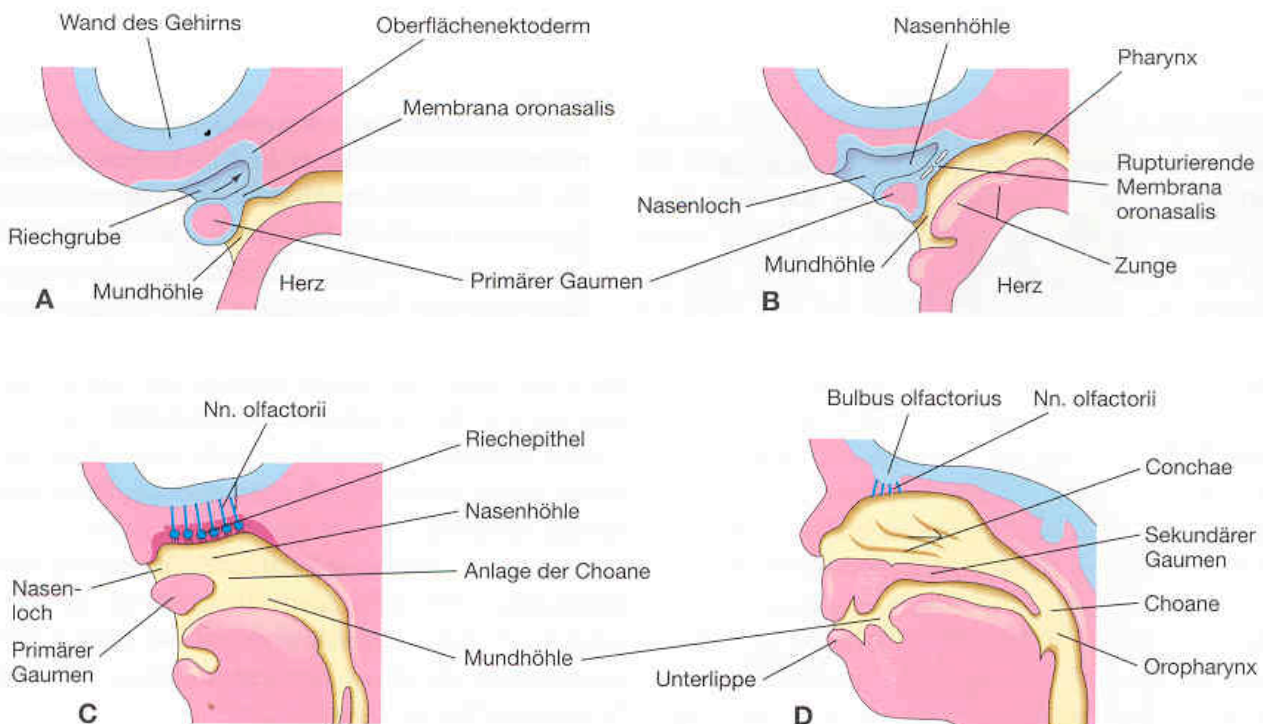


Abb. 2: Entwicklung von Nasenhöhle und Nasopharynx (GÖTTE 2010b)

Die Pathogenese der Choanalatresie ist bis heute nicht vollständig geklärt. Zwischen der 4. und 11. fetalen Woche können Störungen der Embryonalentwicklung auftreten, die im Bereich der Choanen zu Fehlbildungen führen. Folgende vier Theorien werden diskutiert:

1. Persistenz der Membrana oronasalis
2. Erhaltenbleiben der Buccopharyngealmembran
3. Durch abnorme Lokalisation bzw. abnormes Bestehenbleiben mesodermalen Gewebes kommt es zur Bildung von Adhäsionen in der Nasochoanalregion
4. Fehlleitung von Zellen der Neuralleiste in die Nasalregion und daraus resultierendes sekundäres Einwachsen mesodermalen Gewebes aufgrund genetischer oder umweltbedingter Faktoren

(GUJRATHI et al. 2004, TEISSIER et al. 2008, ANDERHUBER 2010)

Die unter Punkt vier angesprochenen molekulargenetischen Faktoren wurden in Tierversuchen identifiziert. DUPE et al. (2003) weisen nach, dass eine unterdrückte Retinolsäuresynthese bei Mäusen zu Malformationen im Bereich der Nasenhöhlen einschließlich einer Choanalatresie führt.

2.1.4. Definition und Klassifikation

Die kongenitale Choanalatresie/-stenose ist ein Verschluss bzw. eine Verengung der hinteren Nasenöffnung. Dadurch wird die Verbindung zwischen Nasenhöhle und Nasopharynx unterbrochen (CORRALES und KOLTAI 2009). Diese seltene Fehlbildung der oberen Atemwege tritt isoliert oder in Kombination mit anderen Malformationen auf (Kapitel 2.1.9.) (HALL 1979).

Einer Choanalatresie/-stenose können sowohl knöcherne als auch membranöse Strukturen zu Grunde liegen. In früherer Literatur werden in 90% der Fälle knöcherne Atresieplatten beschrieben und zu 10% membranöse Formen erwähnt (RICHARDSON und OSGUTHORPE 1988, BROWN et al. 1996). Untersuchungen mittels Computertomographie (CT) innerhalb der letzten Jahre haben jedoch gezeigt, dass der größte Anteil der Atresien sowohl knöcherne als auch membranöse Anteile besitzt (70%), rein knöcherne Atresien nur in 30% auftreten und alle membranösen Atresien knöcherne Komponenten aufweisen (ÖNERCI et al. 2006, HENGERER et al. 2008, CORRALES und KOLTAI 2009).

2.1.5. Epidemiologie

Die Inzidenz der Choanalatresie beträgt 1:7000 – 8000 Lebendgeburten (VAN DEN ABBEELE et al. 2002). Die meisten Studien belegen eine doppelt so hohe Betroffenheit des weiblichen im Vergleich zum männlichen Geschlecht (LECLERC und FEARON 1987, SAMADI et al. 2003). Andere Abhandlungen beschreiben wiederum ein Verhältnis von 1:1 (KIM et al. 2011).

Die einseitige Fehlbildung tritt häufiger auf als die beidseitige (2:1). Größtenteils ist die rechte Seite betroffen. Einige Studien belegen jedoch auch ein Verteilungsverhältnis zwischen ein- und beidseitigen Atresien von 1:1 (TEISSIER et al. 2008, BURROW et al. 2009).

2.1.6. Symptomatik

Die auftretenden Symptome unterscheiden sich je nach Ausprägung der Fehlbildung (uni- oder bilateral, Stenose oder Atresie) deutlich.

Eine bilaterale Choanalatresie manifestiert sich unmittelbar nach der Geburt im Sinne einer Asphyxia neonatorum und stellt einen akuten lebensbedrohlichen Notfall dar. Neugeborene sind obligate Nasenatmer und so führt eine kongenitale Verlegung der Nase zu einer sogenannten paradoxen Zyanose. Das heißt in Ruhe, im Schlaf oder bei Trinkversuchen treten Dyspnoeanfälle mit daraus resultierender Zyanose auf. Beim Schreien (Mundatmung) kommt es jedoch zu einer schnellen Besserung der Symptomatik. Bei einseitiger Choanalatresie fällt im Kleinkindalter eine behinderte Nasenatmung mit persistierender purulenter Rhinitis auf. Bei geringen Beschwerden ist es auch möglich, dass eine einseitige Atresie erst im späteren Kindesalter oder sogar erst im Erwachsenenalter als Zufallsbefund auffällt. Im Falle von Choanalstenosen kann es durch die behinderte Nasenatmung zu Problemen beim Trinken kommen und infolge dessen zu Aspiration, Sättigungsabfällen, Apnoen und Bradykardien (ANDERHUBER 2010, HAVEL et al. 2010).

2.1.7. Diagnostik

Im Falle einer Neugeborenenasphyxie muss im Rahmen der Erstuntersuchung klinisch beurteilt werden, ob lediglich bei geschlossenem Mund eine Dyspnoe und Zyanose auftreten. Ist dies der Fall, spricht das für eine unmögliche Nasenatmung. Außerdem muss durch Sondierung der Nase mit Hilfe eines dünnlumigen Katheters die Passierbarkeit des Weges in den Nasopharynx geprüft werden. Ist er nicht durchgängig, kann dies für das Vorhandensein einer Choanalatresie/-stenose sprechen (ZIMMERMANN 2004, HAVEL et al. 2010).

Ein Beweis für eine vorliegende Choanalatresie kann jedoch weder durch Sondierung noch durch klinische Beobachtung erbracht werden, da vor allem nach schweren Geburten Pseudoatresien auftreten können. Dabei handelt es sich um Schwellungen der hinteren Nasenanteile, die sich im Laufe der darauffolgenden Tage spontan zurückbilden (ANDERHUBER 2010).

Aus diesem Grund wird in der Literatur zur Sicherung der Verdachtsdiagnose ein Schädel-CT als bildgebende Methode der Wahl empfohlen (Abb. 3). Es liefert Informationen zur Planung des operativen Vorgehens und deckt mögliche zusätzlich auftretende Anomalien in der Umgebung der Choanen auf (HOSTEN und LIEBIG 2000, HENGERER et al. 2008, STIEVE et al. 2009).

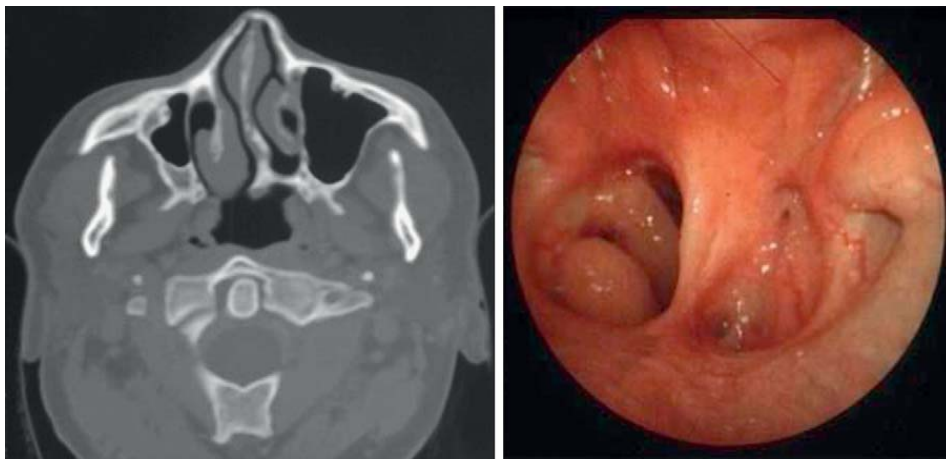


Abb. 3: CT-morphologischer und korrespondierender endoskopischer Befund einer linksseitigen knöchernen Choanalatresie eines 3-jährigen Patienten (HAVEL et al. 2010)

2.1.8. Behandlungsmethoden

Zur optimalen Therapie ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den Fachgebieten Kinderchirurgie, Pädiatrie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Entwicklungsneurologie und Genetik erforderlich (HAVEL et al. 2010).

2.1.8.1. Akutversorgung

Im Falle einer bilateralen Choanalatresie ist das sofortige Offenhalten der Atemwege z.B. durch Einlage eines Guedel-Tubus erste Therapiemaßnahme. Bis zur operativen Versorgung erfolgt wenn nötig eine orotracheale Intubation (ZIMMERMANN 2004, HAVEL et al. 2010).

Liegt eine unilaterale Choanalatresie/-stenose vor, ist eine Akuttherapie meist nicht erforderlich (YANIV et al. 2007).

2.1.8.2. Operative Therapie

Ziel des chirurgischen Eingriffs ist es, die nasale Durchgängigkeit wiederherzustellen und der Zerstörung wachsender Strukturen vorzubeugen, die in der Gesichtsentwicklung von Bedeutung sind. Die chirurgische Methode sollte einen hohen Grad an technischer Sicherheit, eine kurze Operationszeit, minimalen Blutverlust, hohe Erfolgs- und niedrige Komplikationsraten sowie eine kurze Zeit der Hospitalisation und Genesung haben (PIRSIG 1986, YANIV et al. 2007).

Zeitpunkt der operativen Therapie

Im Falle bilateraler Atresien ist es üblich, frühzeitig zu operieren, um das Offenhalten der Atemwege und eine Gewichtszunahme zu vereinfachen. Unilaterale Fälle haben mehr therapeutischen Spielraum. Auch wenn sie zeitig erkannt werden, kann mit einer Operation gewartet werden (HENGGERER et al. 2008). Die Indikation zur operativen Versorgung wird später von der klinischen Symptomatik abhängig gemacht (HAVEL et al. 2010).

Zugangswege

In der Literatur werden fünf Zugangswege zur operativen Therapie einer Choanalatresie beschrieben. Eine einheitliche Empfehlung bezüglich des gewählten Zugangswegs existiert nicht (HAVEL et al. 2010).

1. transpalatinaler Zugang: Bei diesem Verfahren handelt es sich um einen der Hauptzugangswege. Es werden hintere Anteile des harten Gaumens abgetragen (HENGGERER et al. 2008).
2. transnasaler Zugang: Es gibt die Möglichkeit der transnasalen Punktion und der endoskopisch transnasalen Resektion (HENGGERER et al. 2008, HAVEL et al. 2010).
3. sublabialer Zugang: Bei dieser sehr aufwendigen Methode lassen sich knöcherne Strukturen der Apertura piriformis gut darstellen und Haut sowie Mukosa werden geschont (DEITMER 1994).

4. transseptaler Zugang: Diese chirurgische Vorgehensweise wird heute nicht mehr empfohlen, da Wachstumsstörungen im Bereich der Nase auftreten können (PIRSIG 1986).
5. transantraler Zugang: Es handelt sich um eine chirurgische Methode mit lediglich noch historischer Bedeutung. Der Zugang erfolgte über die Kieferhöhle (ANDERHUBER 2010).

Stents

Die Aussagen in der Literatur bezüglich des Einsatzes von Stents sind äußerst kontrovers. Traditionell war die Stenteinlage ein übliches postoperatives Verfahren, um die Nasendurchgängigkeit aufrechtzuerhalten bis die natürliche Narbenbildung einsetzte (CORRALES und KOLTAI 2009). Jüngere Studien sprechen sich gegen die Nutzung von Stents aus (VAN DEN ABBEELE et al. 2002, ÖNERCI 2006, TEISSIER et al. 2008). Laut SCHOEM (2004) verursacht ein Stent Beschwerden, lokale Infekte und Ulzerationen. Außerdem kann sich verstärkt narbiges Gewebe bilden und umliegendes gesundes Gewebe verletzt werden. Auch über Material und Liegedauer eines Stents gibt es in der Literatur unterschiedliche Aussagen. Während HENGERER et al. (2008) für eine Liegedauer von ein bis zwei Wochen plädieren, beschreiben andere Autoren Stenteinlagen von 24 Stunden bis zu 6 Wochen (YANIV et al. 2007, TEISSIER et al. 2008).

Eine alternative Versorgung zum Gebrauch von Stents besteht in regelmäßigen Spülungen der Nasenhöhlen mit isotonischer Natriumchloridlösung und einer Revisionsendoskopie ungefähr eine Woche nach Operation, um nasale Krusten abzutragen (TEISSIER et al. 2008).

2.1.9. Assoziierte Anomalien

In bis zu 49% der Fälle ist die Choanalatresie/-stenose mit anderen Fehlbildungen assoziiert. Am häufigsten tritt sie im Rahmen des CHARGE-Syndroms auf (BURROW et al. 2009). Des Weiteren werden folgende kongenitale Fehlbildungen beobachtet:

- zerebrale Fehlbildungen
- Fehlbildungen der Atemwege
- Laryngotracheomalazien
- mentale Retardierung und Entwicklungsverzögerung
- VATER-Assoziation
- Down-Syndrom
- Treacher-Collins-Syndrom
- Kraniosynostosen: Pfeiffer-, Apert-, Crouzon-, Antley-Bixler-Syndrom

(SAMADI et al. 2003, BURROW et al. 2009, HAVEL et al. 2010, SCHMIDT 2010)

Studien belegen (BURROW et al. 2009, KIM et al. 2011), dass eine unilaterale Choanalatresie/-stenose meist als isolierte Fehlbildung vorkommt, wohingegen bilaterale häufiger in Kombination mit assoziierten Malformationen auftreten. Patienten mit einer Choanalatresie/-stenose sollten deshalb Screeninguntersuchungen auf assoziierte kongenitale Fehlbildungen erhalten.

2.2. Das CHARGE-Syndrom

Das CHARGE-Syndrom ist der in der Literatur am häufigsten beschriebene Fehlbildungskomplex in Verbindung mit Choanalatresien/-stenosen. Abhängig von der Definition, tritt ein CHARGE-Syndrom bei 7-29% der Patienten mit Choanalatresie/-stenose auf (BURROW et al. 2009).

2.2.1. Historie

Erstmals erwähnte Hubert von Luschka 1859 bei einem weiblichen Neugeborenen mit Choanalatresie das gemeinsame Auftreten von Malformationen, die später als CHARGE-Syndrom bezeichnet wurden (PIRSIG 1986). Im Jahre 1979 beschrieb auch HALL eine Kombination typischer Anomalien bei Kindern mit einer Choanalatresie. Im selben Jahr berichtete HITTNER (1979) von ähnlichen Anomalien. PAGON et al. benannten 1981 diesen Symptomkomplex als CHARGE-Assoziation.

2.2.2. Definition

Das Akronym CHARGE steht für die englischen Begriffe der einzelnen Merkmale:

C	<u>C</u> oloboma
H	<u>H</u> earthdefects
A	Choanal <u>a</u> tresia
R	<u>R</u> etardation
G	<u>G</u> enital anomalies
E	<u>E</u> ar anomalies

Da die beschriebenen Symptome gehäuft beobachtet wurden, jedoch zum damaligen Zeitpunkt keine gemeinsame Ätiologie bekannt war, sprach man von einer Assoziation (PAULI et al. 2007). Einige Jahre später plädierte LUBINSKY (1994) aufgrund klinischer Beobachtungen für die Bezeichnung „Syndrom“. Es vergingen weitere zehn Jahre bis VISSERS et al. (2004) eine Mutation im CHD7-Gen bei Patienten mit CHARGE-Assoziation entdeckten und daraufhin die neue Definition CHARGE-Syndrom gewählt wurde.

2.2.3. Embryologie

Im ersten Trimester, zwischen der dritten und neunten Schwangerschaftswoche, kommt es zu Störungen der Embryogenese (Verloes 2005). Das CHARGE-Syndrom ist das Ergebnis einer pathologischen Entwicklung von zephalem Mesoderm und Ektoderm, einer abnormen Differenzierung und Migration von Neuralleistenzellen, einer pathologischen Interaktion zwischen den Neuralleisten und dem zephalen Mesoderm sowie einer begleitenden Fehlsteuerung in der Entwicklung des Pros-, Mes- und Rhombenzephalons (SANLAVILLE und VERLOES 2007).

2.2.4. Genetik

Das CHARGE-Syndrom folgt einem autosomal dominanten Erbgang (PAMPAL 2010) und tritt in den meisten Fällen sporadisch im Sinne einer Neumutation auf. Aus diesem Grund ist das Wiederholungsrisiko bei weiteren Kindern gering. In seltenen Fällen kann jedoch ein Keimzellmosaik eines Elternteils Ursache für wiederholte Fälle sein. Den Eltern ist bei erneutem Kinderwunsch zu einer pränatalen Diagnostik zu raten (PAULI et al. 2007). Ein weiterer Grund für eine selten vorkommende Vererbung besteht in der verminderten Fertilität, die mit dem CHARGE-Syndrom einhergeht (DELAHAYE et al. 2007).

VISSERS et al. (2004) gelang es erstmals bei Patienten mit CHARGE-Syndrom, Mutationen auf Chromosom 8 im Bereich des Chromodomain-Helicase-DNA-bindenden-Proteins-7 (CHD7-Gen) nachzuweisen. Dieses Gen gehört zu einer Genfamilie, die eine wichtige Funktion in der frühen Embryogenese besitzt. Im Falle einer Mutation können Störungen bei der Differenzierung, Lokalisation und Migration von Neuralleistenzellen auftreten. In Folge dessen kommt es zur Ausprägung der typischen Anomalien eines CHARGE-Syndroms (PAMPAL 2010).

CHD7-Mutationen bei CHARGE-Patienten können auch in weiteren Studien belegt werden. Es wird davon ausgegangen, dass bei ca. 60% der Fälle eine CHD7-Mutation vorliegt. (JONGMANS et al. 2006, LALANI et al. 2006, DELAHAYE et al. 2007, WINCENT et al. 2008). Eine Haploinsuffizienz für CHD7 ist der wahrscheinlichste pathogenetische Mechanismus, der dem CHARGE-Syndrom zugrunde liegt. Die Mehrheit der Mutationen sind neu auftretende Nonsense- und Frameshift-Mutationen (SCHNETZ et al. 2009). Eine aktuelle Studie von PAULI et al. (2012) belegt den überwiegend väterlichen Ursprung der CHD7-Mutation.

In der Literatur wird berichtet, dass bei Patienten mit CHARGE-Syndrom und CHD7-Mutation kardiovaskuläre Fehlbildungen, Kolobome, Gesichtsasymmetrien und Temporalknochenanomalien (einschließlich Hypo- bzw. Dysplasie der Bogengänge) signifikant öfter auftreten im Vergleich zu Patienten ohne nachgewiesene Mutation. Eine Korrelation zwischen Geno- und Phänotyp konnte bisher bei CHD7-positiven Patienten nicht nachgewiesen werden (LALANI et al. 2006, ZENTNER et al. 2010). Selbst bei Patienten mit identischer Mutation ist die Ausprägung des Phänotyps äußerst variabel (WESSELS et al. 2010). Des Weiteren werden Mutationen im CHD7-Gen bei Patienten mit milder Symptomatik und ohne innere Fehlbildungen beobachtet (PAULI et al. 2007).

Bei einigen CHARGE-Patienten kann eine Mutation im CHD7-Gen nicht nachgewiesen werden. Ursache dafür könnten Intron- oder Promotormutationen bzw. ganze Exonmutationen sein (VISSERS et al. 2004).

2.2.5. Epidemiologie

Das CHARGE-Syndrom ist mit einer Inzidenz von 1:10000 - 1:15000 Neugeborenen eines der häufigsten Dysmorphiesyndrome (PAULI et al. 2007).

In der Studie von SCHRAFF et al. (2006) zeigt sich, dass die Mehrheit der erkrankten Kinder männlichen Geschlechts sind. Hauptsächlich liegen bilaterale Choanalatresien vor. Bereits CONIGLIO et al. (1988) weisen nach, dass im Falle eines CHARGE-Syndroms häufiger bilaterale Atresien vorliegen als bei Kindern ohne CHARGE-Syndrom.

2.2.6. Klinik

Die Ausprägung der klinischen Merkmale variiert stark. Dies veranschaulichen die betroffenen CHARGE-Patienten in Abbildung 4. Im folgenden Kapitel werden auftretende Anomalien und daraus resultierende Probleme bei CHARGE-Patienten ausführlich dargestellt.

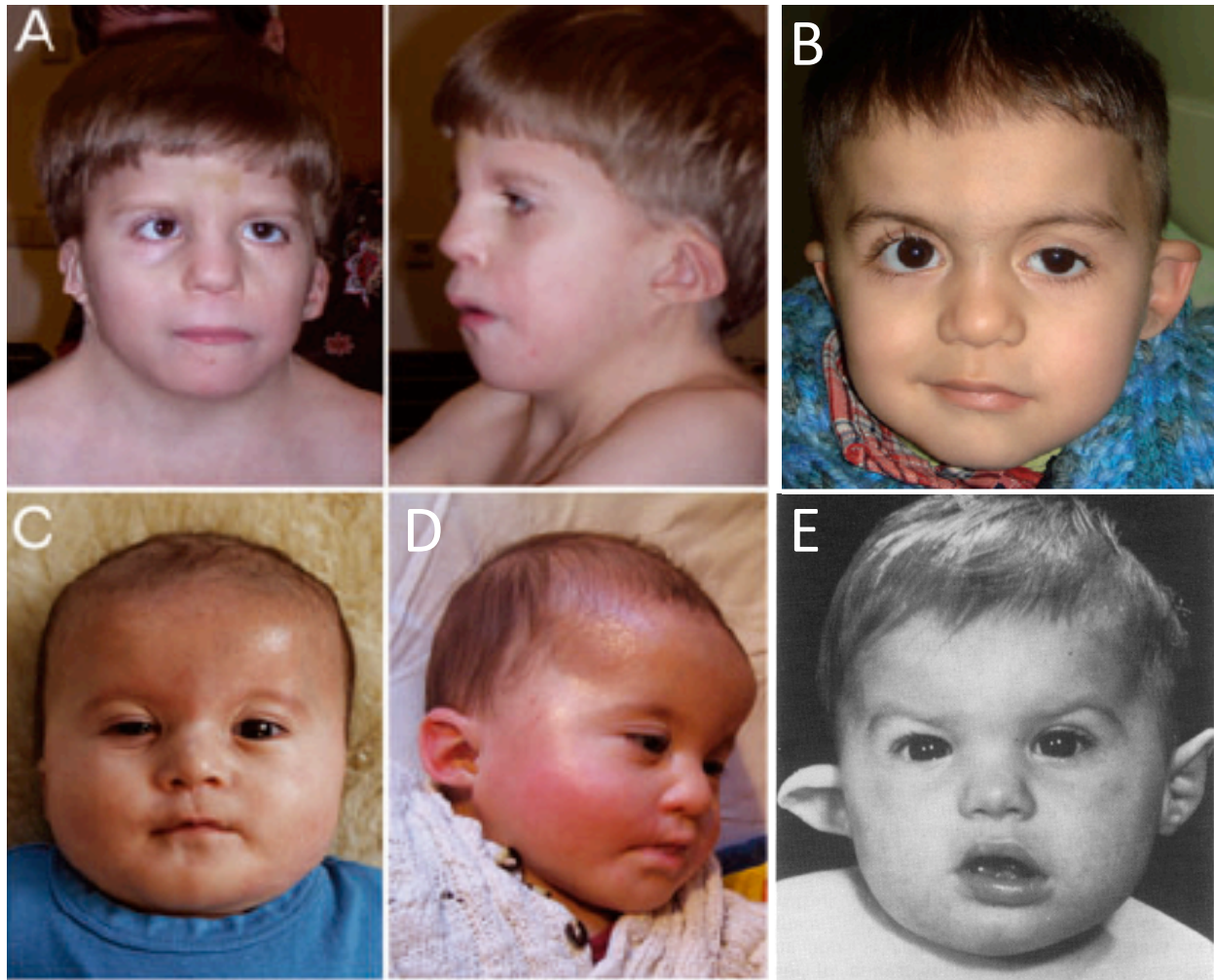


Abb. 4: CHARGE-Patienten (Bild A,C und D BERGMAN et al. 2010, Bild B ONARAN et al. 2009, Bild E BLAKE et al. 1990)

Pagon gab dem Symptomkomplex nicht nur seinen Namen, sondern stellte auch als erster Einschlusskriterien auf. Er unterschied Haupt- von Nebenmerkmalen. Hauptmerkmale sind Anomalien, die üblicherweise bei einem CHARGE-Syndrom zu finden sind. Die Nebenkriterien treten weniger häufig auf (PAGON et al. 1981, SANLAVILLE und VERLOES 2007). Im Laufe der Zeit wurden die Kriterien mehrfach überarbeitet. BLAKE et al. formulierten 1998 die klinisch diagnostischen Kriterien des CHARGE-Syndroms neu. VERLOES (2005) ergänzte die bisherige Einteilung, indem er zwischen typischem, inkomplettem und atypischem CHARGE-Syndrom unterschied. Diese Unterteilung soll helfen, Grenzfälle besser einzuordnen.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Definitionen von Pagon, Blake und Verloes.

	Hauptkriterien	Nebenkriterien	Einschlusskriterien
PAGON et al. (1981)	1. Choanalatresie 2. Kolobom	1. Herzdefekte jeglicher Art 2. Wachstums- und/oder Entwicklungsretardierung 3. Genitalanomalien 4. Ohranomalien	4 von 6 Kriterien und mindestens 1 HK
BLAKE et al. (1998)	1. Choanalatresie 2. Kolobom 3. Dysfunktion einzelner Hirnnerven 4. typische Ohranomalien	1. psychomotorische Entwicklungsretardierung 2. Wachstumsretardierung 3. genitale Hypoplasie; verzögerte/inkomplette Pubertätsentwicklung 4. tracheoösophageale Fistel 5. kardiovaskuläre Fehlbildungen 6. Gesichtsdysmorphien 7. Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte	4 HK oder 3 HK und 3 NK
VERLOES (2005)	1. Choanalatresie 2. Kolobom 3. hypoplastische Bogengänge	1. Dysfunktion des Rhombenzephalons 2. Herzanomalien und Ösophagusfehlbildungen 3. hypothalamo-hypophysäre Fehlfunktion 4. Ohranomalien 5. geistige Retardierung	typisches CHARGE-Syndrom: 3 HK oder 2 HK und 2 NK inkomplettes CHARGE-Syndrom: 2 HK und 1 NK atypisches CHARGE-Syndrom: 2 HK und kein NK oder 1 HK und 3 NK

Tab. 1: Definitionen von Pagon, Blake und Verloes

Anmerkungen: HK=Hauptkriterien, NK=Nebenkriterien

BLAKE et al. (1998) beschreiben zusätzlich gelegentlich beobachtete Befunde, die weder Haupt- noch Nebenkriterien zugeordnet werden. Dabei handelt es sich um:

- Thymus- und Parathyroideahypoplasie
- Nierenanomalien (z.B. Hydronephrose, ektope Niere)
- Handanomalien (z.B. Polydaktylie, Daumenhypoplasie)
- Wirbelsäulenanomalien (z.B. Skoliose)
- abdominale Defekte (z.B. Omphalozele, Nabelhernie)
- allgemeines Erscheinungsbild (z.B. Brustwarzenanomalien)

2.2.6.1. Fehlbildungen und Entwicklungsdefizite

Anomalien der Augen

Okuläre Malformationen werden bei einem überwiegenden Teil der CHARGE-Patienten gefunden. Die häufigste Anomalie ist das Kolobom mit einer Inzidenz von 80-90%, welches Iris, Retina, Choroidea und Nervus opticus betreffen kann (BLAKE et al. 1998). Des Weiteren können auftreten:

- Mikrophthalmus (mit der Extremvariante eines Anophthalmus)
- Nystagmus
- okuläre Motilitätsstörungen
- Atresie des Ductus lacrimalis
- Ankyloblepharon
- Ptosis (Meist handelt es sich um eine Pseudoptosis, die aufgrund eines Mikrophthalmus oder einer Orbitalasymmetrie auftritt.) (Abb. 4, Bild B und C)

(RUSSELL-EGGITT et al. 1990, SANLAVILLE und VERLOES 2007)

Das Sehvermögen reicht von völlig normal (z.B. Kolobome der Iris, die lediglich eine Photophobie zur Folge haben) bis zu schwersten Beeinträchtigungen im Falle von Kolobomen der Retina bzw. des Nervus opticus sowie bei Mikrophthalmus bzw. Anophthalmus (BLAKE und PRASAD 2006).

Choanalatresie/-stenose

Die Choanalatresie/-stenose kommt in 50-60% der Fälle vor. Sie kann sowohl membranös als auch knöchern und uni- wie auch bilateral auftreten (BLAKE et al. 1998).

Hirnnervendysfunktion

Dies ist eine der Hauptcharakteristika des CHARGE-Syndroms und wird mit einer Häufigkeit von 70-90% bei CHARGE-Patienten beobachtet (BLAKE et al. 1998). Alle Hirnnerven können betroffen sein.

Hirnnerven	Ausfallerscheinung
N. olfactorius (I)	Hyposmie bis Anosmie
N. opticus (II), N. oculomotorius (III), N. trochlearis (IV), N. abducens (VI)	Hypoplasie des N. opticus, Funktionsstörung der Augenbeweglichkeit
N. trigeminus (V)	Kau- und Saugschwäche
N. facialis (VII)	Fazialisparese (uni- oder bilateral)
N. vestibulocochlearis (VIII)	Taubheit bzw. Hör- und Gleichgewichtsprobleme
N. glossopharyngeus (IX) und/oder N. vagus (X)	Schluckstörungen
N. accessorius (XI)	Assymetrie der Nackenmuskulatur und daraus folgende Schulter- und Nackenbeschwerden
N. hypoglossus (XII)	gestörte Koordination der Zungenbewegung (bisher nicht durch Studien belegt).

Tab. 2: Hirnnervendysfunktionen (BLAKE et al. 2008)

Anmerkungen: N.=Nervus

50-90% der CHARGE-Kinder leiden an kongenitaler (häufig unilateraler) Fazialisparese (Abb. 4, Bild B). Des Weiteren werden bei nahezu allen Patienten pharyngeale Koordinationsstörungen beobachtet. Die Ursache liegt wahrscheinlich in der Dysfunktion des Nervus vagus und Nervus glossopharyngeus. In 80% der Fälle sind Schluckstörungen die Folge, die wiederum zu Problemen bei der Nahrungsaufnahme und zu einem erhöhten Aspirationsrisiko führen. In der Literatur wird eine Aspirationsrate von ungefähr 50 - 60% beschrieben. Viele Kinder benötigen deshalb zur Nahrungsaufnahme eine Magensonde oder ein Gastrostoma für einige Monate oder Jahre. Auch bei Vorliegen eines gastroösophagealen Reflux kommt es zu rezidivierender Aspiration von Mageninhalt. Chronisch auftretende Aspirationen führen zu wiederholten Infektionen und somit Langzeitschäden der Lunge, die wiederum mit einer hohen Mortalitätsrate verbunden sind. Ein frühes Erkennen der Motilitätsprobleme und eine adäquate medizinische Therapie sind deshalb äußerst wichtig (SPORIK et al. 1997, WHITE et al. 2005, SANLAVILLE und VERLOES 2007).

Ohranomalien

Bei der Mehrheit (90%) der CHARGE-Patienten werden Deformitäten im Bereich der Ohren beobachtet.

Äußeres Ohr: In 95-100% sind die Ohrmuscheln missgeformt. Sie setzen tief an, sind antevvertiert, kelchförmig, breit und in der vertikalen Höhe vermindert (Abb. 4, Patient A, D, E).

Mittelohr: In diesem Bereich kann eine Malformation der Gehörknöchelchen auftreten (Fehlen des ovalen Fensters, hypoplastischer Ambos und Steigbügel mit Fixation der Gehörknöchelchenkette). Häufig kommt es auch zu chronisch serösen Otitiden.

Innenohr: Typisch sind cochleäre Defekte, wie z.B. eine verminderte Anzahl an Windungen der Cochlea (=Mondini-Defekt) und/oder Labyrinthdeformitäten mit dysplastischen bzw. fehlenden Bogengängen.

Taubheit tritt in 60-90% der Fälle auf. Es handelt sich meist um eine schwere Schallleitungsschwerhörigkeit oder eine kombinierte Schwerhörigkeit. Die hohen Frequenzen sind häufig stärker betroffen als die tiefen.

(BLAKE et al. 1998, SANLAVILLE und VERLOES 2007)

Kardiovaskuläre Fehlbildungen

Angeborene Herzdefekte werden in 75-80% der Fälle beobachtet (BLAKE und PRASAD 2006). Hauptsächlich handelt es sich um Aortenbogenanomalien und andere Fehlbildungen im Bereich des rechten oder linken Ausflusstraktes sowie der großen Arterien, wie z.B. ein unterbrochener Aortenbogen, Truncus arteriosus communis, Fallot Tetralogie, Double outlet right ventricle, Pulmonalatresie und Aortenisthmusstenose. Außerdem können Septumdefekte sowie ein offener Ductus arteriosus Botalli auftreten (LALANI et al. 2006).

Entwicklungsstörungen

a) Wachstumsretardierung

Eine kleine Statur ist ein phänotypisches Merkmal des CHARGE-Syndroms, welches bei ca. 70% der Betroffenen zu finden ist (BLAKE et al. 1998). Der überwiegende Teil der CHARGE-Kinder verfügt über Geburtsmaße, die im Normbereich liegen. Innerhalb der ersten 12 Monate fallen häufig sowohl Gewicht als auch Länge unter die 3. Perzentile. Ursache dafür

können Anomalien im Bereich des Larynx und Pharynx (in 15-20% tracheoösophageale Fisteln), pharyngeale Koordinationsstörungen und gastroösophagealer Reflux sein. Die Folgen sind Schluckstörungen und eine erschwerte Nahrungsaufnahme. Ein Mangel an Wachstumshormonen ist eine eher seltene Ursache (BLAKE et al. 1993, BLAKE et al. 1998).

b) Psychomotorische Entwicklungsretardierung

Die psychomotorische Entwicklung scheint im Falle eines CHARGE-Syndroms fast immer verzögert zu sein, wobei die Ausprägung sehr unterschiedlich ist. Es gibt vielfältige Gründe für Retardierungen im psychischen und/oder motorischen Bereich. Dies sind beispielsweise:

- Hirnmalformationen
- multiple Defizite in der Sinneswahrnehmung
- lange Krankenhausaufenthalte
- Atemstörungen mit Hypoxie und Hyperkapnie
- schwere frühe medizinische und chirurgische Eingriffe

(RAQBI et al. 2003)

Die mentale Entwicklung variiert von normaler Intelligenz (HARTSHORNE et al. 2005) bis hin zu schwerer intellektueller Retardierung. Der überwiegende Teil der Patienten verfügt über ein eher niedriges Intelligenzlevel (WULFFAERT et al. 2009). Häufig wird die Intelligenz der Kinder jedoch geringer eingeschätzt als diese wirklich ist, da die vorhandenen Einschränkungen der Sinne eine adäquate Bewertung problematisch machen. 80-90% der Patienten sind taubblind. Dies führt zu Schwierigkeiten beim Erlernen der Sprache sowie zu Problemen, die Umwelt zu verstehen. Taubblinde können nicht erkennen, wie sich andere verhalten bzw. welche Konsequenz sich aus deren Verhalten ergibt. Ein großer Teil der Entwicklungsverzögerungen und Verhaltensauffälligkeiten ist demnach bedingt durch die mangelhafte Aufnahmefähigkeit äußerer Reize (HARTSHORNE et al. 2005).

Gesichtsdysmorphien

70-80% der CHARGE-Patienten haben ein charakteristisches Erscheinungsbild (Abb. 4, Bild A-E). Typisch ist ein enger bifrontaler Durchmesser, eine breite Nasenwurzel, ein kleiner Mund, Gesichtsasymmetrien (aufgrund einer uni- oder bilateralen Fazialisparese), Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (in 15-20% der Fälle) und Zahnanomalien, wie z.B. Oligodontie oder ein verzögerter Zahndurchbruch (BLAKE et al. 1998, SANLAVILLE und VERLOES 2007).

Urogenitale Anomalien

Genitalanomalien werden in 50-70% der Fälle beobachtet. Eine Hypoplasie der äußeren Genitale ist am häufigsten. 80% der Jungen haben einen Mikropenis und/oder Kryptorchismus. Bei einem Drittel der Mädchen liegt eine Hypoplasie der großen Labien vor. Bei beiden Geschlechtern wird häufig eine verspätete bzw. unvollständige Pubertätsentwicklung beobachtet. Anomalien des Harntraktes, wie z.B. eine Nierenektomie, Hydronephrose, renale Hypoplasie oder ein vesikoureteraler Reflux treten in 10-40% der Fälle auf (BLAKE und PRASAD 2006, SANLAVILLE und VERLOES 2007).

Hypothalamo-hypophyseale Dysfunktion

Eine hypothalamo-hypophyseale Dysfunktion kann der Grund für eine Wachstumsretardierung, genitale Hypoplasie und/oder einen verzögerten Pubertätsbeginn sein (SANLAVILLE und VERLOES 2007).

Orthopädische Probleme

Extremitätenanomalien treten in 37% der Fälle auf (SANLAVILLE und VERLOES 2007). Des Weiteren neigen Kinder mit CHARGE-Syndrom zu Skoliose, da Defekte im CHD7-Gen das normale Wachstum stören (GAO et al. 2007). So kommt Skoliose bei CHARGE-Patienten häufiger als in der Normalbevölkerung vor. Eine regelmäßige Untersuchung der Wirbelsäule ist deshalb notwendig (DOYLE und BLAKE 2005).

2.2.7. Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch müssen Fehlbildungskomplexe und Syndrome mit ähnlicher Symptomatik in Betracht gezogen werden. Das sind z.B. die VATER-Assoziation, das DiGeorge-, Crouzon-, Treacher-Collins-, Kallmann-, Cat-Eye- oder Velo-Cardio-Faziale Syndrom (BLAKE und PRASAD 2006, JAIN et al. 2011).

2.2.8. Pränatale Diagnostik

Eine pränatale Diagnosestellung ist schwierig. Hinweisend kann ein Polyhydramnion sein, welches häufig auftritt. Eine mögliche Ursache dafür sind bereits intrauterin bestehende Schluckstörungen des Kindes (BLAKE und PRASAD 2006). Mittels Ultraschall können beim Feten typische CHARGE-Anomalien dargestellt werden (SANLAVILLE et al. 2006).

2.2.9. Postnatales Management

Ein mögliches CHARGE-Syndrom sollte bei Neugeborenen mit einer Choanalatresie, Fazialisparese, einem Kolobom oder typischer Ohrform in Erwägung gezogen werden (BLAKE und PRASAD 2006).

Nach der Geburt kann es aufgrund einer bilateralen Choanalatresie und/oder einem kongenitalen Herzfehler zu einer akut lebensbedrohlichen Situation für den Patienten kommen. Der erste Schritt in der Versorgung ist daher das Offenhalten der Atemwege und die Kreislaufstabilisierung. Einige Patienten weisen eine sekundäre Glossoptosis auf, z.B. als Folge einer Mikrognathie. Ist in diesen Fällen ein sicheres Offenhalten der Atemwege nicht möglich, muss eine orotracheale Intubation bzw. Tracheostomie in Erwägung gezogen werden. Im nächsten Schritt erfolgt die weitere diagnostische Abklärung möglicher zusätzlicher Fehlbildungen. Anschließend wird versucht, die Kreislagsituation durch kardiochirurgische Eingriffe zu verbessern. Im weiteren Verlauf folgen operative Eingriffe mit aufgeschobener Dringlichkeit. Langfristig konzentriert sich die Therapie auf die auftretenden komplexen Entwicklungsprobleme (BLAKE et al. 1998, THIEME et al. 2000).

2.2.10. Diagnostik

Die frühe Diagnosestellung ist sehr wichtig, um eine optimale Versorgung leisten zu können. BLAKE und PRASAD (2006) empfehlen folgende Untersuchungen:

Bildgebende Darstellung: Zur schnellen Diagnosefindung ist ein Schädel-CT und/oder Schädel-Magnetresonanztomogramm (MRT) einschließlich Darstellung der Temporalknochen hilfreich. So können zerebrale Malformationen ausgeschlossen und die Gehörknöchelchen im Mittelohr sowie Cochlea und Bogengänge im Innenohr beurteilt werden. Die typischen radiologischen Merkmale des CHARGE-Syndroms sind eine Hypoplasie des Ambus, verminderte Anzahl an Windungen der Cochlea (=Mondini-Defekt) und fehlende Bogengänge. Des Weiteren sollten Röntgenaufnahmen des Skeletts zum Ausschluss von Anomalien durchgeführt werden. Liegt ein Verdacht auf Schluckstörungen, ösophageale Dysmotilität und/oder gastroösophagealen Reflux vor, kann eine Kontrastmitteldarstellung wegweisend sein. Zum Ausschluss von Nierenanomalien wird eine Abdomensonographie empfohlen. Präpubertal kann ein Röntgenbild der linken Hand zur Bestimmung des Knochenalters dienen und Hinweise auf das noch zu erwartende Wachstum geben.

Kardiologische Untersuchungen: Zur Aufdeckung möglicher Herzfehler sollte ein Echokardiogramm durchgeführt werden. Ein Elektrokardiogramm (EKG) als Langzeituntersuchung eignet sich zur Aufdeckung von Herzrhythmusstörungen.

Hörprüfung: Eine Audiometrie muss frühzeitig erfolgen, da häufig eine Schallleitungs- (=konduktiv) bzw. Schallempfindungsschwerhörigkeit (=sensoneural) vorliegt.

Ophthalmologische Untersuchungen: Aufgrund der möglichen okulären Anomalien muss eine augenärztliche Untersuchung einschließlich Sehtest und gegebenenfalls Elektroretinogramm erfolgen.

Neurologische Untersuchungen: Die Funktion der Hirnnerven muss beurteilt werden (einschließlich Einschätzung der pharyngealen Koordination).

Laboruntersuchungen: Harnstoff und Kreatinin sollten im Blut zur Einschätzung der Nierenfunktion bestimmt werden. Des Weiteren kann im Verlauf eine Spiegelbestimmung der Wachstumshormone aufschlussreich sein.

Genetische Untersuchungen: Es wird eine Karyotypbestimmung zum Nachweis der Integrität der Chromosomen 9, 14 und 22 durchgeführt. Mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) kann eine Deletion im Gen 22q11 ausgeschlossen werden. Außerdem erfolgt eine CHD7-Mutationsanalyse.

2.2.11. Therapie

CHARGE-Patienten benötigen intensive medizinische Therapie. Aufgrund der Komplexität der Organschäden ist eine interdisziplinäre Behandlungsstrategie unerlässlich.

2.2.11.1. Operative Eingriffe

Aufgrund folgender Anomalien können invasive Eingriffe nötig werden:

Choanalatresie: Die Operation der bilateralen Choanalatresie mittels transnasaler endoskopischer Technik hat sich als eine erfolgreiche Methode etabliert. Die Erfolgsraten liegen jedoch bei Kindern ohne CHARGE-Syndrom deutlich höher als bei CHARGE-Patienten. Eine mögliche Ursache ist der häufig engere Nasopharynx sowie kleinere Choanen im Falle eines CHARGE-Syndroms. Studienergebnisse sprechen also eher für die Nutzung des transpalatinalen Zugangs bei CHARGE-Patienten mit bilateraler Choanalatresie (SCHRAFF et al. 2006).

Auch nach Eröffnung einer Choanalatresie können aufgrund von Schluckstörungen und Anomalien im Bereich der Atemwege schwere Atemstörungen auftreten. Die Folge sind wiederholte zerebrale Hypoxien, die eine mentale Retardierung des Patienten verstärken können (THIEME et al. 2000).

Ösophagusatresie bzw. tracheoösophageale Fistel: Die operative Beseitigung ist ein dringlicher Eingriff und muss in den ersten Lebenstagen durchgeführt werden (THIEME et al. 2000).

Ohr: Ein plastisch chirurgischer Eingriff wird erforderlich, wenn der Ohrknorpel kaum bzw. sehr klein angelegt oder der Gehörgang verengt ist und es in Folge dessen Probleme beim Installieren der Hörgeräte gibt. Außerdem kann eine chirurgische Korrektur der Gehörknöchelchen in Erwägung gezogen werden (BLAKE et al. 1998, BLAKE und PRASAD 2006).

Sehminderung: Operationen im Bereich der Augen können bei Katarakt oder einer Ablösung der Retina nötig werden. Bei einer Photophobie helfen getönte Brillengläser (BLAKE et al. 1998).

Kongenitale Herzfehler: Operationen werden bei hämodynamischer Instabilität erforderlich. Liegt ein eingeschränkter pulmonaler Blutfluss vor, muss der Ductus arteriosus Botalli mittels Prostaglandingabe aufrechterhalten werden (BLAKE et al. 1998, BLAKE und PRASAD 2006).

Fazialisparese: Bei bestehender ein- oder beidseitiger Fazialisparese ist in manchen Fällen eine Tarsoraphie erforderlich. Außerdem muss die Kornea feuchtgehalten werden (BLAKE et al. 1998).

Gastroösophagealer Reflux: Zur Minderung der Aspirationsgefahr kann die Gabe von Antireflux-Medikamenten, eine Nissen-Fundoplicatio bzw. die Anlage eines Gastrostomas nötig werden (BERGMAN et al. 2010).

Patienten mit CHARGE-Syndrom haben ein hohes Risiko postoperativer Atemwegskomplikationen. Gründe dafür sind zum einen Malformationen der oberen Atemwege. Zum anderen führen Hirnnervenanomalien zu Schluckstörungen, die wiederum eine erhöhte Aspirationsgefahr zur Folge haben (BLAKE et al. 2009). Eine hohe postoperative Mortalitätsrate wird in der Studie von BLAKE et al. (1990) festgestellt. In über der Hälfte der Fälle ist eine Aspiration die Todesursache. Je mehr Operationen die Patienten in Vollnarkose erhalten, desto größer ist das Risiko. Deshalb sollten möglichst mehrere chirurgische Eingriffe während einer Vollnarkose durchgeführt werden. Eine Reduzierung der Anzahl der Narkosen kann das Komplikationsrisiko und damit die Mortalitätsrate senken (BLAKE et al. 2009).

2.2.11.2. Konservative Therapie

Sobald eine Schwerhörigkeit diagnostiziert wird, sollten schnellstmöglich Hörgeräte zum Einsatz kommen. Auch Cochlea-Implantate können zur Verbesserung der Hörminderung genutzt werden (BLAKE et al. 1998, BLAKE und PRASAD 2006).

Bei Genitalhypoplasie und verzögertem Eintritt der Pubertät sollte eine Hormontherapie erfolgen. Ein sich aus dem verzögerten Pubertätsbeginn ergebendes Problem ist das erhöhte Osteoporoserisiko. Diesem kann durch eine Hormonersatztherapie, körperliche Aktivitäten, sowie adäquate Kalzium- und Vitamin D-Aufnahme entgegengewirkt werden (BLAKE et al. 2005, FORWARD et al. 2007).

Liegen Malformationen des Zentralnervensystems (ZNS) vor, besteht ein möglicher therapeutischer Ansatz in regelmäßiger Stimulation des Kindes. In einigen Fällen bedarf es auch der Gabe von Antikonvulsiva (BLAKE et al. 1998).

Wird eine Skoliose diagnostiziert, sollte das Kind zu einem Orthopäden überwiesen werden und regelmäßige Physiotherapie erhalten, um die Paraspinalmuskulatur zu stärken (DOYLE und BLAKE 2005).

Eine Frühförderung ist unerlässlich, um die Entwicklung der Kinder zu verbessern. Möglichst zeitig sollte eine Art Kommunikationssystem erlernt werden, um besser mit der Umwelt in Kontakt treten zu können (BLAKE et al. 1998).

2.2.12. Postnatale Sterblichkeit und Lebenserwartung

Die Lebenserwartung von CHARGE-Patienten variiert stark. Statistisch liegt die Überlebensrate bei 70% bis zum Alter von fünf Jahren. Die höchste Mortalitätsrate besteht im ersten Lebensjahr (ZENTNER et al. 2010). Besonders in der Postneonatalperiode (d.h. ≥ 28 Lebenstage) versterben die Patienten häufig unerwartet. Die größten Risikofaktoren in dieser Lebensphase sind Schluckstörungen, Aspiration, postoperative Atemstörungen und gastroösophagealer Reflux. Ursache dafür sind bestehende Hirnnervendysfunktionen (BERGMAN et al. 2010).

Signifikante Kriterien für eine schlechte Lebenserwartung sind:

- männliches Geschlecht
- bilaterale Choanalatresie
- ZNS-Malformationen
- tracheoösophageale Fistel

(Tellier et al. 1998)

3. Patienten und Methodik

3.1. Patientenkollektiv

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit umfassen Angaben zu insgesamt 25 Kindern. Diese wurden im Zeitraum von Januar 1997 bis Dezember 2007 am Kinderzentrum des Universitätsklinikums Leipzig AÖR aufgrund einer Choanalatresie/-stenose behandelt. An der Universität Leipzig erfolgt die Diagnosekodierung nach der „International Classification of Disease“ (ICD). Mit Hilfe der ICD-10-Listen wurden retrospektiv alle Patienten mit der Diagnose Q 30.0 ermittelt.

Als Einschlusskriterium in das zu untersuchende Patientengut galt eine in den Akten dokumentierte Choanalatresie/-stenose. Alle Altersklassen und Therapieformen wurden zugelassen.

3.2. Studienbeschreibung

Als Grundlage der Datenerhebung dienten die Patientenakten aus den Archiven der Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie und der Klinik für Pädiatrie des Universitätsklinikums Leipzig AÖR. Diese Unterlagen wurden bei jedem Kind umfassend studiert und nach verschiedenen Parametern durchsucht. Die ermittelten Daten wurden mit Angaben aus dem in Kapitel 3.2.2. beschriebenen Elternfragebogen ergänzt. Es konnten allgemeine Patienteninformationen, Daten zu Schwangerschaft, Geburt und postnataler Anpassung sowie über erfolgte Therapiemaßnahmen und genetische Untersuchungen erfasst werden (Tab. 3).

allgemeines	Schwangerschaft und Geburt	postnatale Adaptation
Geschlecht	Pränatalperiode	APGAR-Score
Alter	Gestationsalter in Schwangerschaftswochen (SSW)	pulmonale Befunde
Nationalität	Entbindungsmodus (spontan, per sectionem)	kardiale Befunde
assoziierte Diagnosen	Alter der Mutter bei Geburt	Nasenatmung
Todesursache	Perzentile bei Geburt und im Verlauf	

Therapie	genetische Untersuchung
Therapieoptionen	Chromosomenveränderungen
Operationszeitpunkt und -wege	
Häufigkeit von Bougierungen	

Tab. 3: Patienteninformationen

Um weitere Angaben zu erhalten, wurden die Eltern der Patienten angeschrieben. In drei Fällen konnten die Familien trotz intensiver Recherche nicht ausfindig gemacht werden. Vier Familien, wo der Tod des Kindes bekannt war, wurden nicht kontaktiert. Die 18 angeschriebenen Familien wurden über Inhalt und Ziel der Studie informiert. Dem Schreiben lag ein standardisierter selbst entworfener Elternfragebogen bei sowie das Ulmer Lebensqualitäts-Inventar für Eltern chronisch kranker Kinder. Zusätzlich wurde mit den Eltern telefonisch ein Nachuntersuchungstermin vereinbart.

Folgende Methoden dienten der Erhebung prospektiver Daten:

1. Klinische Untersuchung
2. Elternfragebogen
3. Ulmer Lebensqualitäts-Inventar für Eltern chronisch kranker Kinder
4. Denver Entwicklungsskalen bzw. Five to Fifteen-Fragebogen

Auf diese soll im Folgenden näher eingegangen werden.

3.2.1. Klinische Untersuchung

15 Patienten im Alter zwischen 11 Monaten und 19 Jahren erschienen zur Nachuntersuchung, die die Promovendin selbstständig durchführte. Nach einem kurzen Einführungsgespräch, in dem unter anderem die Wahrung der Anonymität der Daten und die vertrauliche Handhabung untermauert wurde, erfolgte die körperliche Untersuchung der Patienten. Sie beinhaltete einerseits das Messen von Körpergewicht, -länge und Kopfumfang. Zum anderen wurden der allgemeine Status erhoben und die Merkmale tabellarisch erfasst.

3.2.2. Elternfragebogen

Mit Hilfe eines selbst erarbeiteten standardisierten Elternfragebogens wurden soziodemographische Daten sowie Informationen bezüglich der kindlichen Entwicklung, auftretender Erkrankungen und Inanspruchnahme ambulanter therapeutischer Maßnahmen gesammelt. Des Weiteren wurden die Eltern gebeten, die Nasenatmung ihres Kindes einzuschätzen. Detaillierte Angaben zu den erhobenen Daten sind in Tabelle 4 dargestellt.

soziodemographische Angaben	kindliche Entwicklung	Auftreten von Erkrankungen
Alter von Mutter und Vater	Ernährung	Infekte der oberen Atemwege
Nationalität der Eltern	Fähigkeit zu Sitzen	Otitiden
Schulabschluss der Eltern	Fähigkeit zu Laufen	Hörminderung
Berufstätigkeit der Eltern	Fähigkeit zu Sprechen	Erkrankungen der Augen
Familienstand	Kindergartenbesuch	gastroösophagealer Reflux
Anzahl der Geschwister	Schulbesuch	Krampfleiden
Fehlbildungen und Syndrome innerhalb der Familie		

ambulante Therapie	Beurteilung der Nasenatmung
Physio- und Ergotherapie	Dokumentation mittels visueller Analogskala
Logopädie	
Tracheostoma	
Medikamenteneinnahme	

Tab. 4: Informationen des Elternfragebogens

Visuelle Analogskala

Eine visuelle Analogskala (VAS) ist ein Messinstrument mit dem man versucht, eine subjektive Einschätzung zu quantifizieren. Sie kommt dann zum Einsatz, wenn die zu erhebende Größe nicht direkt gemessen werden kann. Üblicherweise wird eine 10 cm lange unskalierte horizontale Linie verwandt, wobei die Punkte 0 cm und 10 cm jeweils die möglichen Extremwerte wiedergeben. Der Patient wird gebeten den Punkt auf der Linie zu markieren, der seinem momentanen Zustand am ehesten entspricht (GOULD et al. 2001).

In der vorliegenden Untersuchung beurteilten die Eltern die Nasenatmung ihres Kindes sowohl zum Zeitpunkt der Befragung, als auch rückblickend vor medizinischer Betreuung. Der Punkt 0 cm auf der linken Seite entsprach einer völlig problemlosen Nasenatmung, der Punkt 10 cm rechtsseitig einer unmöglichen Atmung durch die Nase. Die von den Eltern durch einen Strich markierte Strecke dazwischen zeigte die entsprechende Abweichung. Die subjektive Einschätzung erfolgte jeweils für das rechte und linke Nasenloch getrennt sowie für beide Seiten gemeinsam. Die Abmessung für die statistische Auswertung erfolgte, wie üblich, von der linken Seite aus. Die Werte wurden in Zentimetern mit einer Dezimalstelle protokolliert.

3.2.3. Das Ulmer Lebensqualitäts-Inventar für Eltern chronisch kranker Kinder

Was ist „Lebensqualität“?

Lebensqualität hat für die meisten Menschen eine große Bedeutung. Dennoch ist es schwierig sie exakt zu definieren (PETERMAN et al. 2010). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) formulierte im Jahr 1995 Lebensqualität wie folgt:

“Quality of life was defined [...] as individuals’ perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns.” (WHOQOL GROUP 1995)

Anhand dieser Definition wird deutlich, dass sich die Lebensqualität aus dem Wohlbefinden in verschiedenen Lebensbereichen zusammensetzt und von der Sichtweise der jeweiligen Person abhängt. Die Lebensqualität kann demnach als subjektiv und multidimensional verstanden werden. Laut BULLINGER (1994) ist sie demzufolge nicht direkt beobachtbar und wird erst durch Zerlegung in ihre Einzelkomponenten messbar. Dabei handelt es sich um folgende Bereiche:

- Das **physische Befinden**, welches Facetten einschließt, wie Beschwerden, körperliche Mobilität und Vitalität.
- Das **psychische Erleben**, welches Stimmungsdimensionen beinhaltet wie Freude, Angst oder Niedergeschlagenheit.
- Das **soziale Befinden**, was durch die Anzahl und Güte der Beziehungen zu anderen Menschen (z.B. Familie, Freunde, Kollegen) bestimmt wird.
- Die **Funktionsfähigkeit**, geistige und körperliche Leistung zu erbringen und die Anforderungen des Alltags (z.B. in Beruf und Familie) zu bewältigen.

Im Laufe der letzten Jahre hat die Beurteilung der Lebensqualität im Bereich der Medizin an Bedeutung zugenommen. Therapieerfolge sollen nicht mehr nur durch rein objektive Kriterien, wie Morbidität und Mortalität gemessen werden. Auch die Auswirkungen der Behandlung auf das Leben und Erleben des Patienten soll in die Analyse eingeschlossen werden. Im Zuge der Bestrebungen, die Folgen medizinischer Maßnahmen unter Berücksichtigung der Patientenperspektive zu erfassen, entstand der Begriff der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, „Health Related Quality of Life“ (HRQL). Besonders werden hier Bereiche

berücksichtigt, die durch den Gesundheitszustand beeinflusst werden. Die HRQL kann definiert werden als das Ausmaß, in dem das gewohnte oder erwartete körperliche, emotionale und soziale Wohlbefinden einer Person durch den gesundheitlichen Zustand und gegebenenfalls dessen Therapie beeinflusst wird (BULLINGER 1994, PETERMAN et al. 2010).

Ziele und Methoden zur Messung der Lebensqualität

Die Messung der Lebensqualität leistet einen wichtigen Beitrag zur Qualitätssicherung in der Medizin. Auf diese Weise können verschiedene Therapien miteinander verglichen und der jeweilige Nutzen für den Patienten erfasst werden. Zum anderen sollen diese Analysen helfen, die Betreuung der Patienten zu verbessern und auf deren Bedürfnisse gezielter einzugehen. Auch aus gesundheitsökonomischer Sicht ist die Untersuchung der Lebensqualität sinnvoll. Therapiemaßnahmen, die weder klinisch noch hinsichtlich der Lebensqualität des Patienten besondere Vorteile erbringen, können auf diese Weise aufgedeckt und hinterfragt werden. In den meisten Fällen erfolgt die Messung der Lebensqualität mit Hilfe von standardisierten Fragebögen im Multiple-Choice-Verfahren zur Selbst- bzw. Fremdbeurteilung. Es werden sowohl krankheitsübergreifende als auch krankheitsspezifische Fragen gestellt. Die Fragebögen müssen psychometrische Gütekriterien, wie Objektivität, Reliabilität und Validität erfüllen. Des Weiteren muss ein Fragebogen praktikabel sein. Die Beantwortung sollte daher nicht mehr als 15-30 Minuten einnehmen und emotional nicht zu stark belastend sein. Letzteres kann erreicht werden, indem positiv und negativ formulierte Fragen in einem ausgewogenen Verhältnis verfasst werden (BULLINGER 1994, PETERMAN et al. 2010).

Lebensqualität von Eltern chronisch kranker Kinder

Im Gegensatz zur Analyse der Lebensqualität bei Erwachsenen, ist es im Kindesalter unerlässlich, die gesamte Familie zu betrachten. Die chronische Erkrankung eines Kindes stellt an die Eltern außergewöhnliche Anforderungen und kann zu erheblichen Belastungen innerhalb der Familie führen. Mutter und Vater sind für die Pflege des Kindes verantwortlich, müssen lernen dessen Gesundheitszustand einzuschätzen, Therapien aufsuchen und vieles mehr. Ebenso unerlässlich ist die Aufgabe, dem Kind bei der Krankheitsverarbeitung beizustehen. Außerdem dürfen die anderen Familienmitglieder nicht vernachlässigt werden. Häufig kommt es zu grundlegenden Veränderungen der Rollen und Aufgaben innerhalb der Familie. Auch soziale Kontakte erleben oft einen Wandel. Aufgrund der hohen zeitlichen und finanziellen

Belastung müssen eigene Wünsche im Berufs- und Privatleben oft zurückgestellt werden (SILVER et al. 1998, RAVENS-SIEBERER et al. 2001, GOLDBECK und STORCK 2002, WEST et al. 2009). Diese Mehrfachbelastungen und Entbehrungen können zu zwischenmenschlichen Spannungen und Erschöpfung bis hin zu gesundheitlichen und psychosozialen Auffälligkeiten führen. Eine erhöhte Anfälligkeit für depressive Störungen sowie partnerschaftliche Konflikte sind bei betroffenen Müttern und Vätern bekannt. Die psychische Instabilität der Eltern erhöht wiederum das Risiko des kranken Kindes, Verhaltensauffälligkeiten zu entwickeln (SILVER et al. 1998, GOLDBECK und STORCK 2002).

Die genannten Belastungen haben eine Minderung der elterlichen Lebensqualität zur Folge. GOLDBECK (2006) beschreibt die „Parental Quality of Life“ (PQL) als die Art und Weise, wie Eltern den Gesundheitszustand des Kindes und die nicht medizinischen Aspekte des alltäglichen Lebens wahrnehmen. Eine wichtige Aufgabe der Erfassung der Lebensqualität von Eltern chronisch kranker Kinder ist die Identifikation von stark belasteten Familien, die zusätzliche Unterstützung benötigen (GOLDBECK und STORCK 2002). Es hat sich gezeigt, dass für chronisch kranke Kinder der Beistand gesunder und psychisch stabiler Eltern von entscheidender Bedeutung ist. Dies ist besonders dann der Fall, wenn sie sich unangenehmen medizinischen Therapien unterziehen müssen. Psychisch labile Eltern sind kaum in der Lage, ihren Kindern die nötige emotionale und praktische Unterstützung zu geben. Demgegenüber haben Eltern, die den Aufgaben gewachsen sind, nicht nur einen maßgeblichen Einfluss auf die Verfassung des Kindes, sondern auch auf Durchführung und Ergebnis der Therapie (WEST et al. 2009).

Das Ulmer Lebensqualitäts-Inventar für Eltern chronisch kranker Kinder

In der vorliegenden Studie wurde zur Beurteilung der familiären Belastung das von GOLDBECK und STORCK (2002) entwickelte Ulmer Lebensqualitäts-Inventar für Eltern chronisch kranker Kinder (ULQIE) eingesetzt. Dabei handelt es sich um einen standardisierten Fragebogen, der diagnoseunabhängig die Lebensqualität von Eltern chronisch kranker Kinder erfasst. Neben allgemeinen Aspekten des körperlichen, psychischen und sozialen Befindens geht das Messinstrument auch auf spezifische Aspekte des Zusammenlebens mit einem chronisch kranken Kind ein. Die daraus resultierenden Belastungen und der Einfluss auf die Beziehungen innerhalb der Familie werden untersucht (GOLDBECK et al. 2001, GOLDBECK und STORCK 2002). Ziel des ULQIE ist es, stark belastete Familien zu identifizieren, um ihnen besondere soziale und/oder psychologische Unterstützung zukommen zu lassen (GOLDBECK 2006).

Aufbau des Ulmer Lebensqualitäts-Inventars

Der Fragebogen beinhaltet 29 Aussagen zum Befinden der Eltern innerhalb der letzten sieben Tage. 19 Items sind inhaltlich positiv formuliert. Sie beschreiben persönliches Wohlbefinden, Zufriedenheit sowie Leistungs- und Funktionsfähigkeit. 10 negativ formulierte Feststellungen bezeichnen Beschwerden oder wahrgenommene subjektive Belastungen und repräsentieren somit Einschränkungen der Lebensqualität. Die Antwortmöglichkeiten werden mit einer einheitlichen 5-Punkt-Ratingskala („nie“ (0), „selten“ (1), „manchmal“ (2), „oft“ (3), „immer“ (4)) vorgegeben. Demzufolge entsprechen bei positiv formulierten Aussagen hohe Werte einer hohen Lebensqualität. Im Umkehrschluss geben hohe Werte der negativ formulierten Items eine niedrige Lebensqualität an. Dies ist bei der Auswertung zu berücksichtigen, indem die Skalenrohwerte negativer Formulierungen umgepolt werden (GOLDBECK und STORCK 2002). Eine zusätzliche Frage zum derzeitigen Gesundheitszustand wird gestellt. Auch hier kommt eine Skala mit fünf Antwortmöglichkeiten („schlecht“ (0), „weniger gut“ (1), „gut“ (2), „sehr gut“ (3), „ausgezeichnet“ (4)) zum Einsatz.

Folgende Bereiche werden mit dem ULQIE erfasst:

- Leistungsfähigkeit (Skala 1, bestehend aus sieben Items)
- Zufriedenheit mit der familiären Situation (Skala 2, bestehend aus sechs Items)
- emotionale Belastung (Skala 3, bestehend aus vier Items)
- Selbstverwirklichung (Skala 4, bestehend aus vier Items)
- Allgemeinbefinden (Skala 5, bestehend aus vier Items)
- Gesundheitszustand

Bis auf vier Aussagen können alle Items einer dieser Skalen zugeordnet werden (GOLDBECK und STORCK 2002).

Auswertung

In einem ersten Schritt müssen die Werte der negativ formulierten Aussagen umgepolt werden. Dabei entspricht $4=0$, $3=1$, $2=2$, $1=3$, $0=4$. Innerhalb einer Skala werden die Werte aller Items addiert. Der so erhaltene Rohwert kann auf eine einheitliche 100-Punkte-Skala übertragen und der entsprechende Prozentrang abgelesen werden. Eine Gesamtskala wird ermittelt, indem man die Summe aus den Rohwerten der fünf Skalen und vier Antwortwerten, die keiner Skala zuzuordnen sind, bildet. Der Prozentrang wird anschließend der 100-Punkte-Skala entnommen (GOLDBECK 2006).

Aus den Prozentrang-Werten aller befragten Eltern wurde zu jeder Skala der Median ermittelt, welcher mit dem Median einer gesunden Kontrollgruppe (TERK 2004) verglichen wurde. So konnten Rückschlüsse auf die Lebensqualität der Eltern gezogen werden. Im Falle der Frage nach dem derzeitigen Gesundheitszustand wurde für die Antwort kein Prozentrang ermittelt.

3.2.4. Denver Entwicklungsskalen

Aufbau

Die Denver Entwicklungsskalen (DES) sind ein international anerkanntes Screening-Verfahren zur Aufdeckung von Entwicklungsauffälligkeiten und -verzögerungen bei Kindern im Alter von null bis sechs Jahren (ESSER und PETERMANN 2010). Dieser Test wurde von FRANKENBURG und DODDS (1967) entwickelt und liegt in einer deutschen Standardisierung vor (FLEHMIG et al. 1973). Er umfasst insgesamt 105 Items und ist in folgende vier Bereiche gegliedert:

- sozialer Kontakt (31 Items)
- Sprache (21 Items)
- Grobmotorik (30 Items)
- Feinmotorik-Adaptation (23 Items)

(ETTRICH 2000)

Durchführung

Alle Aufgaben sind auf dem Testbogen in ansteigendem Schwierigkeitsgrad von links nach rechts aufgeführt und von oben nach unten den vier verschiedenen Aufgabenbereichen zugeordnet. Bei 49 der 105 Testitems ist eine zusätzliche Befragung der Eltern erforderlich, da sie sich während der Testsituation gar nicht oder nur schwer beobachten lassen. Die Durchführungszeit beträgt 15 bis 20 Minuten. Zu Beginn wird auf dem Protokollbogen eine senkrechte Linie entsprechend des Alters des Kindes gezogen. Im Falle frühgeborener Kinder muss eine Alterskorrektur durchgeführt werden. Alle Aufgaben, die links von der Linie bzw. darauf liegen, müssen bearbeitet werden. So ergibt sich für jedes Kind insgesamt eine altersentsprechende Auswahl von 20 bis 25 Items. Die Untersuchung beginnt mit Aufgaben links neben der Alterslinie. Das sind Items, die von 90% der gleichaltrigen Kinder gelöst werden können. Ist das Kind fähig, die Aufgaben zu lösen, wird zum nächst schwierigeren Item übergegangen. Dieser Ablauf wird wiederholt, bis das Kind drei Aufgaben in Folge nicht

bewältigen kann. Löst das Kind bereits das erste Item in einer Reihe nicht, wird zur nächst leichteren Aufgabe nach links übergegangen (ETTRICH 2000, ESSER und PETERMANN 2010).

Auswertung

Im Testbogen sind für jedes Item relative Lösungshäufigkeiten in Form von Balken angegeben. Dadurch lässt sich nachvollziehen, in welchem Alter 25%, 50%, 75% oder 90% der Referenzstichprobe die entsprechende Aufgabe lösen konnten. Die Leistung eines Kindes wird als grenzwertig beurteilt, wenn es eine Aufgabe, die 75% der Kinder in der jeweiligen Altersgruppe lösen können, nicht bewältigt oder verweigert. Als Verzögerung gilt jedes nicht gelöste Item links von der Alterslinie, denn 90% der Kinder sind fähig, diese Aufgabe im entsprechenden Alter zu lösen. Eine Aufgabe, die die Alterslinie berührt und nicht gelöst wird, gilt hingegen noch nicht als Verzögerung.

In der Auswertung erfolgte eine Bewertung der einzelnen Bereiche in unauffällig (altersentsprechende Entwicklung) und auffällig (Entwicklungsrückstand). Bei einem unauffälligen Ergebnis lagen keine Verzögerung und maximal ein grenzwertiges Ergebnis vor. Wenn mindestens zweimal ein grenzwertiges Ergebnis auftrat und/oder ein- oder mehrmals eine Verzögerung erfasst wurde, so galt das Ergebnis als auffällig (ESSER und PETERMANN 2010).

Alterskorrektur bei Frühgeborenen

Für Kinder, die mindestens zwei Wochen zu früh geboren wurden, erfolgt die entsprechende Korrektur des Alters (ESSER und PETERMANN 2010). Dazu wird die Differenz zwischen dem tatsächlichen Tag der Geburt und dem errechneten Geburtstermin vom Lebensalter abgezogen. Eine Alterskorrektur ist wichtig, da im Säuglingsalter die Entwicklungsgeschwindigkeit sehr hoch ist. Ohne ein korrigiertes Alter würde man den Entwicklungsstand unterschätzen (BRANDT und STICKER 1991).

In der Literatur existieren unterschiedliche Angaben, bis zu welchem Alter die beschriebene Korrektur durchgeführt werden soll. BRANDT und STICKER (1991) empfehlen eine Alterskorrektur innerhalb der ersten zwei Lebensjahre. Nach ihren Einschätzungen sollte bei älteren Kindern darauf verzichtet werden, um eine Überkorrektur und damit eine zu positive Einschätzung der kindlichen Fähigkeiten zu vermeiden.

3.2.5. Five to Fifteen-Fragebogen

Aufbau

Der Five to Fifteen- (FTF-) Fragebogen ist ein Testverfahren zur Aufdeckung von Entwicklungs- und Verhaltensauffälligkeiten von Kindern und Jugendlichen zwischen dem 5. und 15. Lebensjahr. Er wurde von einer skandinavischen Forschungsgruppe entwickelt (TRILLINGSGAARD et al. 2004).

Der Fragebogen ist so konzipiert, dass Verhaltensweisen und Fähigkeiten des Kindes von den Eltern eingeschätzt werden. Sie können zwischen den drei vorgegebenen Antwortmöglichkeiten „nicht zutreffend“ (0), „etwas oder manchmal zutreffend“ (1) und „genau zutreffend“ (2) wählen. Des Weiteren werden einige offene Fragen gestellt und es besteht mehrfach Raum, um individuelle Stärken und Schwächen des Kindes zu kommentieren. Der Test umfasst insgesamt 181 Aussagen. Diese Items können acht verschiedenen Bereichen zugeordnet werden. Mit Ausnahme der Kategorie „Gedächtnis“ und „soziale Fertigkeiten“ enthalten alle Bereiche wiederum Unterbereiche (KADESJÖ et al. 2004). Eine Übersicht gibt Tabelle 5.

Bereich	Unterbereich
Motorik	Grobmotorik, Feinmotorik
Exekutiv-Funktionen	Aufmerksamkeit, hyperaktiv / impulsiv, Planen / Organisieren
Wahrnehmung	räumliche Beziehungen, Zeitwahrnehmung, Körperwahrnehmung, visuelle Wahrnehmung
Gedächtnis	
Sprache	Verständnis, expressive Sprache, Kommunikation
Lernen	Lesen / Schreiben, Rechnen, allgemeines Lernen, Lernstrategien
soziale Fertigkeiten	
emotionale Verhaltensprobleme	internalisierende Probleme, externalisierende Probleme, zwanghaft

Tab. 5: Bereiche und Unterbereiche des FTF-Fragebogens

Auswertung

Aus den erhaltenen Ergebnissen wird der Mittelwert jedes Bereiches gebildet. Mit der Höhe des Mittelwertes nimmt die Ausprägung der Behinderungen und Verhaltensauffälligkeiten zu (TRILLINGSGAARD et al. 2004).

In der vorliegenden Studie wurden die berechneten Mittelwerte mit den Ergebnissen einer Normgruppe verglichen. Die Daten dieser Normgruppe stammen aus einer Studie von KADESJÖ et al. (2004), die 854 schwedische Kinder im Alter zwischen 6 1/2 und 14 1/2 Jahren mittels des FTF-Fragebogens untersuchten. Zur Ermittlung der Standardabweichung (SD) diente die genannte Kontrollgruppe ebenfalls als Grundlage. Für jeden Bereich wurde die doppelte SD der Normgruppe festgestellt (Mittelwert + 2x SD) und diese anschließend mit den erhaltenen Mittelwerten des Patientenkollektivs verglichen. Die Ergebnisse wurden wie folgt interpretiert:

0 - 2 Standardabweichungen —————> Normbereich
über 2 Standardabweichungen —————> Entwicklungsretardierung

Anzumerken sei, dass bei zwei Patienten mit schwerwiegenden Behinderungen ein Großteil der im Fragebogen beschriebenen Fähigkeiten von den Eltern als „nicht relevant“ eingestuft wurde, da die Möglichkeiten des Kindes deutlich darunter lagen. Diese Angaben wurden bei der Auswertung als „genau zutreffend“ (2) gewertet.

3.3. Datenanalyse

3.3.1. Problematik der kleinen Fallzahl

Aus der Seltenheit der Choanalatresie/-stenose ergibt sich zwangsläufig eine geringe Patientenzahl. Verallgemeinerungen der Ergebnisse und aussagefähige statistische Berechnungen sind aufgrund der kleinen Fallzahl nicht möglich. Deshalb wurden lediglich Angaben zum Median sowie zu Minimal- und Maximalwerten gemacht.

3.3.2. Datenauswertung

Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie an der Universität Leipzig. Die erhobenen Parameter wurden mit Hilfe von Excel und dem Statistikprogramm SPSS (Version 17.0) ausgewertet. Es wurden deskriptive Analysen durchgeführt und Graphiken erstellt. Zur Darstellung von Häufigkeiten wurde aufgrund der geringen Fallzahl der Median angegeben.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

Von Januar 1997 bis Dezember 2007 wurden am Kinderzentrum des Universitätsklinikums Leipzig AöR 25 Patienten mit der Diagnose Choanalatresie/-stenose behandelt und gegebenenfalls durch die Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie operativ versorgt.

Zu allen 25 Kindern konnten retrospektive Daten ermittelt werden. Prospektive Erhebungen waren lediglich bei 16 Kindern möglich, da vier Patienten bereits verstorben, drei Kinder nicht auffindbar waren und bei zwei Patienten die Studienteilnahme abgelehnt wurde. Im Falle der verstorbenen Patienten wurde von einer Kontaktaufnahme mit den Eltern abgesehen. Von den 16 Patienten konnten 15 wiedereinbestellt werden. Eine Familie erklärte sich lediglich zur Beantwortung der Fragebögen bereit, lehnte jedoch eine erneute Untersuchung ab.

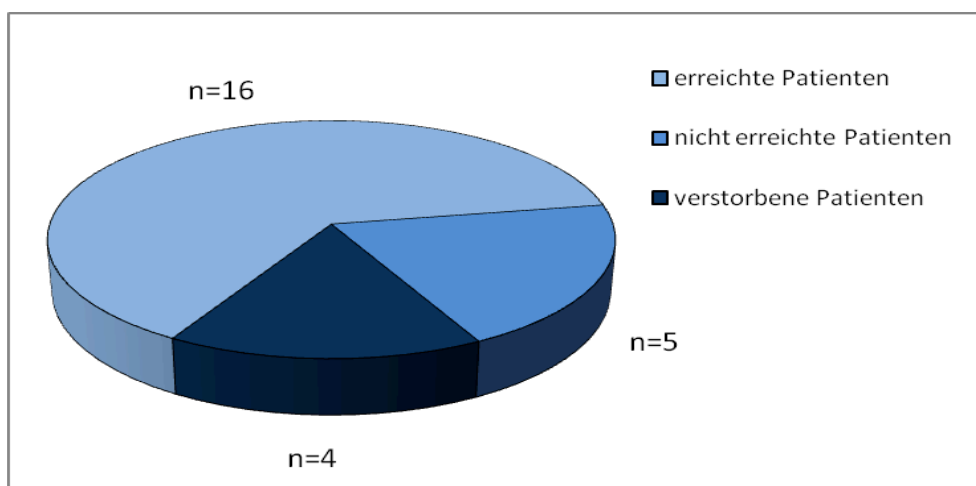


Abb. 5: Gesamtzahl der Patienten einschließlich nicht erreichter und verstorbener (n=25)

Diagnosegruppen

Um das Patientengut hinsichtlich assoziierter Fehlbildungen und daraus resultierender unterschiedlicher Lebenserwartung, Lebensqualität und psychomotorischer Entwicklung besser beurteilen zu können, wurden drei Diagnosegruppen gebildet.

Gruppe 1 = Choanalatresie/-stenose mit CHARGE-Syndrom

Gruppe 2 = Choanalatresie/-stenose mit einer oder mehreren sonstigen Fehlbildungen

Gruppe 3 = Choanalatresie/-stenose allein, ohne weitere Fehlbildungen

In sechs Fällen (24%) wurde ein CHARGE-Syndrom (Gruppe 1) nachgewiesen. Dabei handelte es sich um drei Mädchen und drei Jungen. Gruppe 2 entsprachen 14 Kinder (56%). Betroffen waren vier Mädchen und 10 Jungen. Eine isolierte Choanalatresie/-stenose (Gruppe 3) bestand bei fünf Patienten (20%), wobei es sich um vier Mädchen und einen Jungen handelte (Abb. 6).

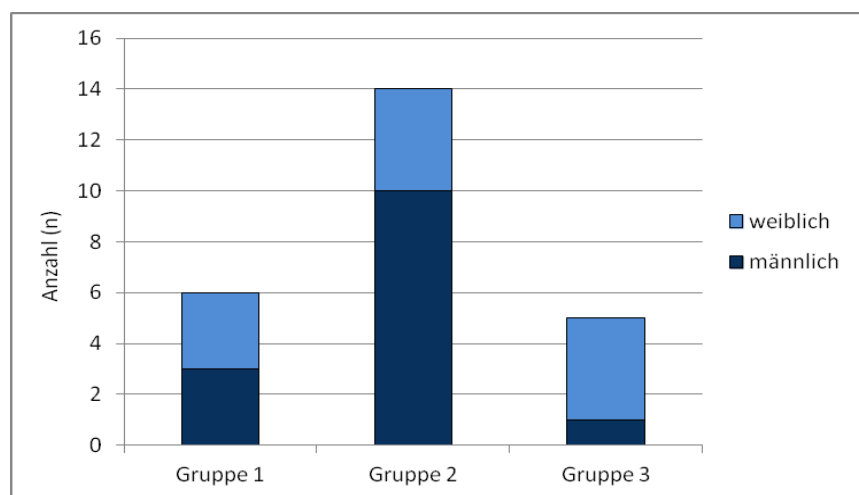


Abb. 6: Geschlechts- und Gruppenverteilung (n=25)

Geschlechts- und Altersverteilung

Das untersuchte Gesamtkollektiv von 25 Patienten setzte sich aus 11 Mädchen und 14 Jungen zusammen, entsprechend einer prozentualen Verteilung von 44% Mädchen und 56% Jungen. Der Altersmedian zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung betrug zwei Jahre, wobei das jüngste Kind drei Wochen und der älteste Patient 19 Jahre alt waren.

Teilt man das Patientengut in drei Altersgruppen ein, so stellte sich der Bereich von >1-5 Jahre mit insgesamt 14 Kindern (je sieben Mädchen und Jungen) als der größte dar. Im Alter von 0-1 Jahr fanden sich sieben Patienten (drei Mädchen und vier Jungen). Der Gruppe der >5-20-jährigen konnten vier Patienten (ein Mädchen und drei Jungen) zugeordnet werden (Tab. 6).

	0 - 1 Jahr		>1 - 5 Jahre		>5 - 20 Jahre		
	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	
Gruppe 1 (n)	1	1	1	1	1	1	$\Sigma = 6$
Gruppe 2 (n)	3		5	4	2		$\Sigma = 14$
Gruppe 3 (n)		2	1	2			$\Sigma = 5$
	$\Sigma = 7$		$\Sigma = 14$		$\Sigma = 4$		$\Sigma \text{ gesamt} = 25$

Tab. 6: Alters- und Geschlechtsangaben in den drei Diagnosegruppen (n=25)

Mortalität

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren vier Patienten (zwei Jungen und zwei Mädchen) verstorben. Drei dieser Kinder verstarben innerhalb des ersten Lebensjahres, ein Kind erreichte ein Alter von fünf Jahren. Zwei Patienten (ein Junge, ein Mädchen) konnten Gruppe 1, die anderen beiden Gruppe 2 zugeordnet werden.

Als Todesursache wurde in einem Fall eine Ösophagusruptur, zum anderen eine akute Herzinsuffizienz angegeben. Bei zwei Patienten wurden keine näheren Angaben gemacht.

Nationalität

Bei allen 25 Patienten handelte es sich um Kinder deutscher Nationalität.

4.2. Epidemiologische Daten

4.2.1. Pränatalperiode

Pränatale Auffälligkeiten wurden definiert als pränatale mütterliche Lebensgewohnheiten und Komplikationen (Tab. 8) sowie pränatale pathologische Befunde (Tab. 9).

Die Analyse des Patientenguts (n=25) ergab pränatale Auffälligkeiten in 18 Fällen. Bei sechs Kindern bestanden keine Besonderheiten. In einer Patientenakte wurden keine Angaben gemacht.

Die pränatalen Auffälligkeiten verteilen sich wie folgt auf die Gruppen 1 bis 3:

	pränatale Auffälligkeiten		
	vorhanden	nicht vorhanden	keine Angaben
Gruppe 1 (n=6)	4	2	0
Gruppe 2 (n=14)	11	2	1
Gruppe 3 (n=5)	3	2	0

Tab. 7: Pränatale Auffälligkeiten in den drei Diagnosegruppen (n=25)

a) Pränatale mütterliche Lebensgewohnheiten und Komplikationen

Hervorzuhebende Besonderheiten sind mütterliche Lebensgewohnheiten, wie beispielsweise Medikamenteneinnahme, verspätete Vorsorgeuntersuchungen, Nikotinabusus und aufgetretene Komplikationen. Insgesamt traten diese Auffälligkeiten 20-mal im untersuchten Patientenkollektiv auf. 9-mal wurde über besondere mütterliche Lebensgewohnheiten, 11-mal über Komplikationen berichtet. In einigen Fällen lagen sowohl besondere mütterliche Lebensgewohnheiten als auch zum Teil mehrfach aufgetretene Komplikationen vor. Einen Überblick gibt Tabelle 8.

pränatale mütterliche Lebensgewohnheiten und Komplikationen	n
mütterliche Lebensgewohnheiten	9
Medikamenteneinnahme während des ersten Trimenons (Antiepileptika)	1
Feststellung der SS und erste Vorsorgeuntersuchung in der 30. SSW	1
Nikotinabusus während der gesamten SS	7
Komplikationen	11
pathologisches CTG	1
drohende Frühgeburt	3
vorzeitige Wehen	3
Blutungen	2
Präeklampsie	1
Hypertonie	1
	n gesamt = 20

Tab. 8: Häufigkeit pränataler mütterlicher Lebensgewohnheiten und Komplikationen

Anmerkungen: SS=Schwangerschaft, SSW=Schwangerschaftswoche, CTG=Cardiotokogramm

Es wurden acht Kinder ermittelt, die unter besonderen Lebensgewohnheiten der Mutter intrauterin heranwuchsen. Führend ist hier der Nikotinkonsum. Bezogen auf das gesamte Patientengut (n=25) handelt es sich bei sieben rauchenden Müttern um einen Anteil von 28%. Vermehrt wurden die mütterlichen besonderen Lebensgewohnheiten in Gruppe 2 mit insgesamt fünf betroffenen Patienten beobachtet. In Gruppe 1 war lediglich ein Kind, in Gruppe 3 zwei Kinder betroffen. Unter den Komplikationen stellten sich vorzeitige Wehen und die drohende Frühgeburt als führend heraus. Auch hier war vermehrt Gruppe 2 (vier Kinder) vertreten. Weniger häufig waren Komplikationen in Gruppe 1 (ein Kind) und Gruppe 3 (zwei Kinder) zu finden.

b) Pränatale pathologische Befunde

Als pränatale pathologische Befunde sollen hier uterine und intrauterine Auffälligkeiten, Herzanomalien, pathologische Nierenbefunde, intrauterine Retardierung und Fehlbildungen genannt werden. In den Akten wurden insgesamt 24-mal pränatale pathologische Befunde dokumentiert. Auch hier korrelierte die Zahl der Befunde nicht mit der Anzahl der Kinder, da häufig mehrere Auffälligkeiten bei einem Patienten zu finden waren. Die pränatalen pathologischen Befunde im Einzelnen zeigt Tabelle 9.

pränatale pathologische Befunde	n
uterine und intrauterine Auffälligkeiten	11 (46%)
Plazentainsuffizienz	1
vorzeitige Plazentalösung	1
tiefsitzende Plazenta	1
Oligo- bzw. Anhydramnion	1
Polyhydramnion	4
uterine Gefäße einseitig pathologisch	1
singuläre Nabelschnurarterie	2
Herzanomalien	4 (17%)
Double outlet right ventricle	1
valvuläre Aortenstenose	1
hypoplastische Aorta ascendens	1
Ventrikelseptumdefekt	1
pathologische Nierenbefunde	2 (8%)
zystische Nierenveränderung	1
moderate Hydronephrose	1
Fehlbildungen	3 (12,5%)
Fehlbildung nicht näher bezeichnet	1
Auffälligkeiten im Bereich des Kopfes	1
Amelie des linken Armes	1
intrauterine Mangelentwicklung	4 (17%)
	n gesamt = 24

Tab. 9: Häufigkeit pränataler pathologischer Befunde

Als führend erwiesen sich die uterinen und intrauterinen Auffälligkeiten, die insgesamt 11-mal aufgeführt wurden. In dieser Befundgruppe sei das Polyhydramnion hervorzuheben, welches bei vier Patienten und somit am häufigsten auftrat. Drei der Patienten gehörten Gruppe 1 an.

Von uterinen und intrauterinen Komplikationen am meisten betroffen ist Patientengruppe 1 mit insgesamt vier Patienten, gefolgt von Gruppe 2, vertreten mit drei Patienten. Des Weiteren wurden pränatal vier verschiedene Herzfehlbildungen beschrieben, die bei zwei Patienten aus Gruppe 1 auftraten. Pathologische Nierenbefunde kamen bei zwei Kindern in Gruppe 2 vor. Eine intrauterine Retardierung wurde 4-mal genannt, davon stammten drei Patienten aus Gruppe 1. Insgesamt drei intrauterin erkannte Fehlbildungen wurden beschrieben, die sich bei drei Kindern aus Gruppe 2 fanden.

4.2.2. Geburt

Gestationsalter

Die Mehrzahl der untersuchten Patienten (n=15) wurde termingeboren (d.h. 37. - Ende 41. Schwangerschaftswoche (SSW)). In acht Fällen kam es zur Frühgeburt (d.h. <37. SSW), ein Kind wurde übertragen (d.h. >42. SSW) und in einem Fall wurde die SSW nicht dokumentiert. Das Gestationsalter verteilt sich wie in Abb. 7 dargestellt auf die Gruppen 1 bis 3.

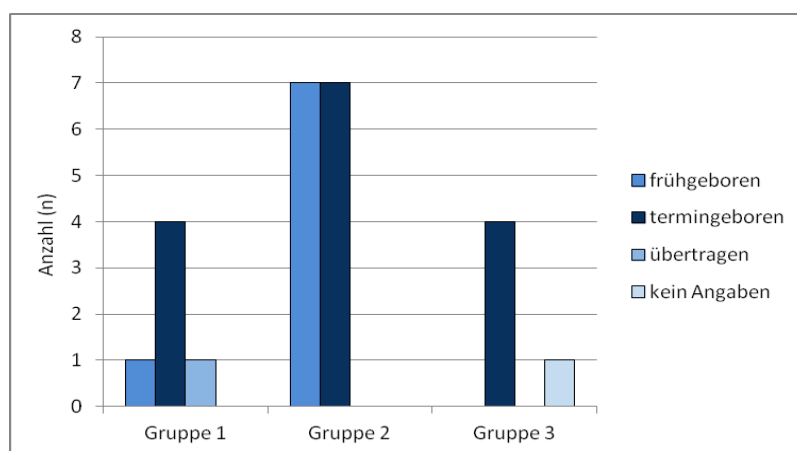


Abb. 7: Gestationsalter in den drei Diagnosegruppen (n=25)

Alter der Mutter bei Geburt

Das mütterliche Alter zum Zeitpunkt der Geburt konnte in 19 Fällen ausfindig gemacht werden. Der Median betrug 27 Jahre, wobei die jüngste Mutter 19 Jahre und die älteste Mutter 38 Jahre alt war. Bei getrennter Betrachtung der drei Gruppen, trat in Gruppe 1 (n=6) ein mütterliches Alter im Median von 26,5 Jahren auf. Die jüngste Mutter war hier 22 Jahre, die älteste 37 Jahre alt. Der Altersmedian in Gruppe 2 (n=10) lag bei 28,5 Jahren. In diesen Fällen hatte die jüngste Frau ein Alter von 19 Jahren, die älteste war 38 Jahre alt. In Gruppe 3 (n=3) fand sich ein Median von 25 Jahren. Dabei war die jüngste 23 Jahre, die älteste Mutter 29 Jahre alt.

Entbindungsmodus

Bei 23 Patienten konnten Informationen bezüglich des Entbindungsmodus gesammelt werden. In 15 Fällen erfolgte die Geburt vaginal, acht Kinder wurden per sectionem geboren. Zwei der durchgeführten Sectiones betrafen Gruppe 1. Die verbleibenden sechs wurden in Gruppe 2 erforderlich, wobei in Gruppe 3 keine Sectio caesarea nötig war.

4.2.3. Postnatale Adaptation

Um Unterschiede im Adaptationsverhalten der drei Gruppen zu erkennen, wurden zur Beurteilung der postnatalen kindlichen Anpassung die APGAR-Werte, pulmonale und kardiale Auffälligkeiten sowie die Nasenatmung betrachtet.

APGAR-Score

Zu den drei Erhebungszeiten (1., 5. und 10. Minute nach der Geburt) konnten in der ersten und fünften Minute von 17 Patienten, in der 10. Minute von 15 Kindern die Mediane der APGAR-Werte ermittelt werden (Abb. 8). An den steigenden APGAR-Werten lässt sich erkennen, dass im Laufe der Minuten 1 bis 10 eine Stabilisierung der Neugeborenen in allen Gruppen eintrat. Die Werte von Gruppe 1 lagen zu jeder Zeit unter denen von Gruppe 2. Dies spricht für eine schlechtere postnatale Anpassung dieser Kinder. Da in Gruppe 3 lediglich Werte zu einem Patienten existieren, ist hier ein Vergleich problematisch.

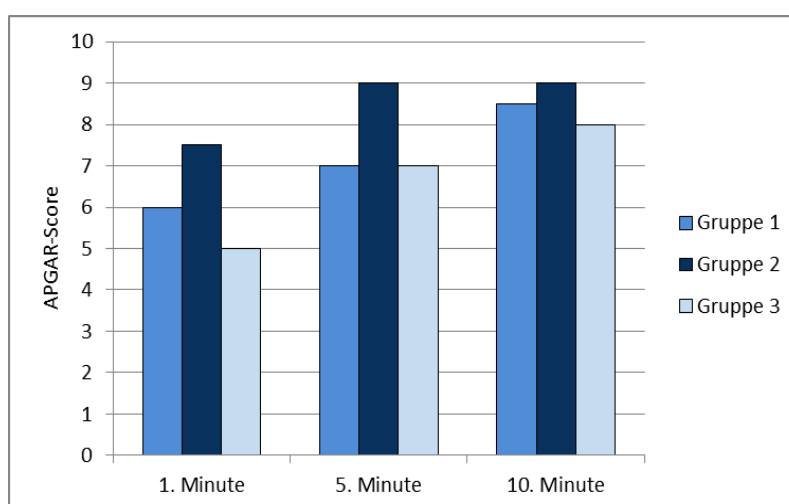


Abb. 8: Mediane der APGAR-Werte nach Ablauf der 1. Minute (n=17), 5. Minute (n=17) und 10. Minute (n=15) post natum.

Postnatale pulmonale Auffälligkeiten

Folgende Symptome wurden als postnatale pulmonale Auffälligkeiten bezeichnet:

- keine Eigenatmung (3-mal)
- Tachypnoe (3-mal)
- Apnoe (8-mal)
- Stridor (2-mal)
- Dyspnoe (11-mal)
- Einziehungen (14-mal)

Pulmonale Auffälligkeiten traten im untersuchten Patientengut (n=25) in 18 Fällen in der Postnatalperiode auf. Lediglich fünf Kinder zeigten unauffällige Befunde. Bei zwei Patienten wurden keine Angaben gemacht. Abbildung 9 verdeutlicht das Auftreten pulmonaler Auffälligkeiten in den Gruppen 1 bis 3.

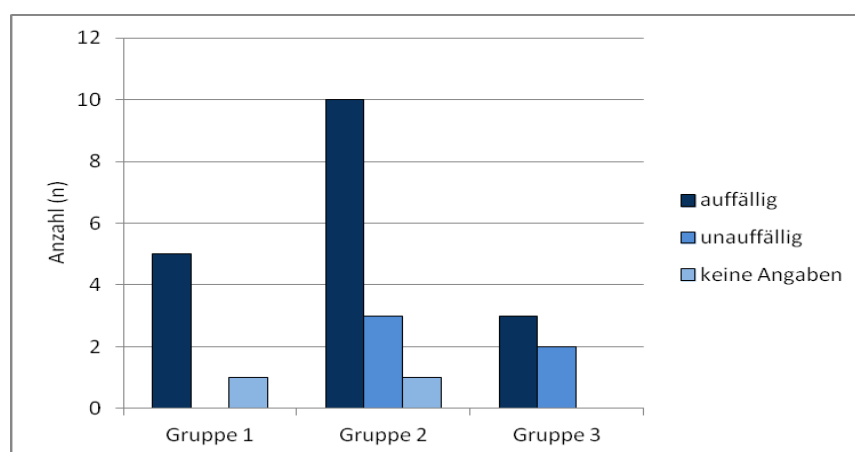


Abb. 9: Postnatale pulmonale Auffälligkeiten der Gruppen 1 bis 3 (n=25)

Postnatale kardiale Auffälligkeiten

Als kardiale Auffälligkeiten wurden definiert:

- Tachykardie (0-mal)
- Bradykardie (2-mal)
- Herzgeräusche (9-mal; in jedem Fall handelte es sich um ein Systolikum)

Unmittelbar postnatal auftretende Auffälligkeiten des Herzens wurden bei 10 Kindern des Patientenkollektivs (n=25) festgestellt. In 13 Fällen zeigten sich keine auffälligen Befunde. Bei zwei Patienten wurden in den Akten keine Angaben gemacht.

In den drei Diagnosegruppen traten kardiale Auffälligkeiten wie in Abbildung 10 dargestellt auf.

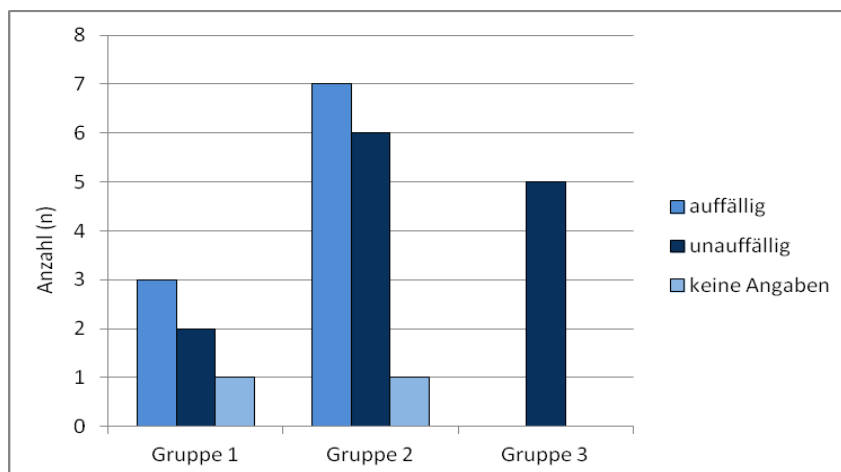


Abb. 10: Postnatale kardiale Auffälligkeiten der Gruppen 1 bis 3 (n=25)

Postnatale Nasenatmung

Die Nasenatmung stellte sich postnatal bei vier der insgesamt 25 Patienten problemlos dar. In 14 Fällen war sie behindert und bei sieben Kindern überhaupt nicht möglich.

Betrachtet man die postnatale Nasenatmung innerhalb der drei Diagnosegruppen wird deutlich, dass hauptsächlich in Gruppe 1 eine nasale Atmung nicht möglich war und eine problemlose Nasenatmung gar nicht vorkam. Demgegenüber wiesen Kinder der Gruppe 2 sowohl eine problemlose Nasenatmung als auch eine behinderte bzw. nicht mögliche Nasenatmung auf. In Gruppe 3 war allen Patienten die Nasenatmung möglich, lediglich eine Behinderung trat in einigen Fällen auf (Abb. 11).

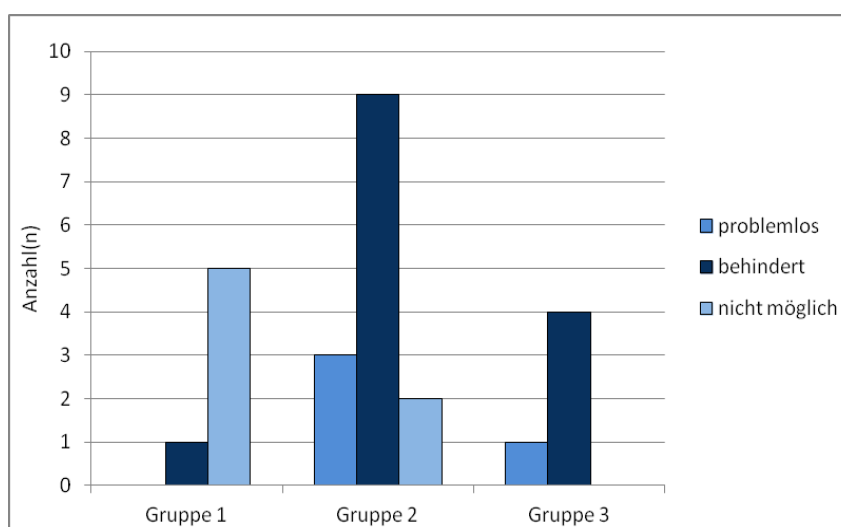


Abb. 11: Postnatale Nasenatmung der Gruppen 1 bis 3 (n=25)

4.2.4. Häufigkeit und Lokalisation der Choanalatresie/-stenose

14 Patienten litten an einer bi- oder unilateralen **Atresie** der Choanen. Hierbei handelte es sich 4-mal um eine knöcherne, 3-mal um eine membranöse Form. Bei sieben Kindern wurden keine Angaben in den Akten zur Beschaffenheit gemacht. Im Falle der fünf einseitigen Atresien waren 2-mal die linke und 3-mal die rechte Seite betroffen.

Eine **Stenose** trat bi- oder unilateral bei 13 Patienten auf. Die sechs unilateralen waren 4-mal links- und 2-mal rechtsseitig vertreten. Anhand der Daten wird deutlich, dass bei einer Gesamtzahl von 25 Kindern in zwei Fällen rechts eine Atresie und links eine Stenose der Choanen diagnostiziert wurde.

Die Verteilung von Choanalatresie und -stenose stellt sich innerhalb der Gruppen wie in Abbildung 12 gezeigt dar.

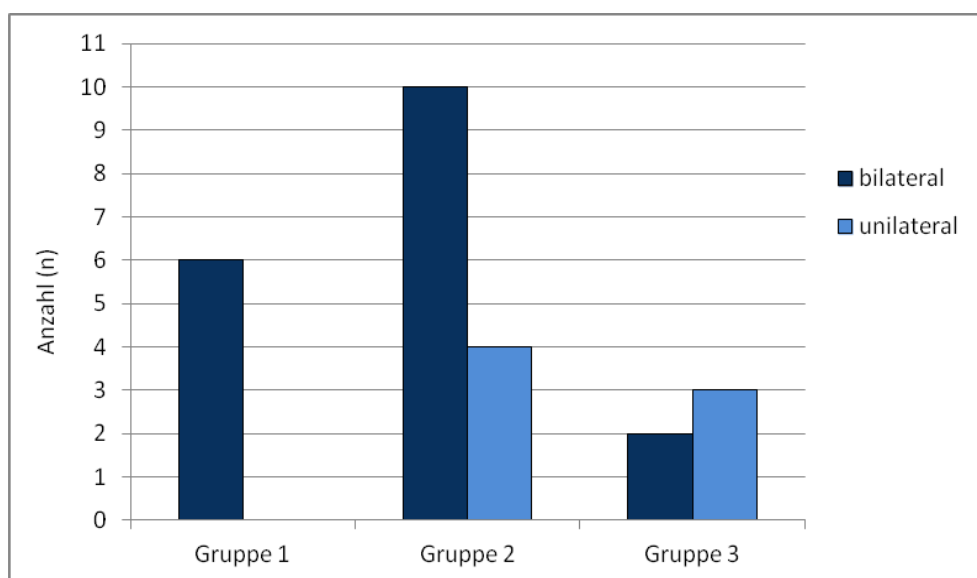


Abb. 12: Bi- (n=18) und unilaterale (n=7) Atresien/Stenosen in den Gruppen 1 bis 3

In Gruppe 1 wurden ausschließlich bilaterale Choanalatresien/-stenosen nachgewiesen. Im Falle einer unilateralen Atresie trat kontralateral eine Stenose auf. Zehn Patienten aus Diagnosegruppe 2 litten an einer bilateralen Atresie/Stenose, lediglich bei vier Kindern zeigte sie sich unilateral. Ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis fand sich in Gruppe 3 mit einer Anzahl von zwei bi- und drei unilateralen Atresien/ Stenosen.

4.2.5. Assoziierte Diagnosen

Im untersuchten Kollektiv litten alle 25 Patienten an einer Choanalatresie/-stenose. Weitere Grunderkrankungen und Auffälligkeiten variierten in Anzahl und Schweregrad jedoch beträchtlich. In Diagnosegruppe 1 und 2 fand sich ein breites Spektrum pädiatrischer und kinderchirurgischer Krankheitsbilder. Eine sinnvolle aber nicht zu umfangreiche Klassifikation zu finden, war dabei ein wichtiges Ziel. Tabelle 10 zeigt knapp zusammengefasst assoziierte Grunderkrankungen und betroffene Organsysteme im untersuchten Patientengut. Eine ausführliche Liste assoziierter Diagnosen findet sich im Anhang 1. Da bei vielen Kindern mehrere Erkrankungen vorlagen, war die Zahl der Grunderkrankungen und Auffälligkeiten deutlich höher als die Anzahl der Patienten.

Grunderkrankungen sowie betroffene Organsysteme	Anzahl der Patienten (Gruppe 1/2/3)	Anzahl assoziierter Diagnosen (Gruppe 1/2/3)
Syndrome	12 (6/6/0)	15 (6/9/0)
Kopf und Hals	25 (6/14/5)	85 (25/55/5)
Auge	11 (6/5/0)	29 (19/10/0)
Ohr	13 (6/7/0)	25 (13/12/0)
Hirn	8 (6/2/0)	13 (11/2/0)
Retardierung	15 (6/9/0)	15 (6/9/0)
neurologische Auffälligkeiten	7 (5/2/0)	16 (11/5/0)
endokrinologische Auffälligkeiten	4 (2/2/0)	9 (5/4/0)
Respirationstrakt	10 (4/6/0)	22 (9/13/0)
Ösophagus	5 (1/4/0)	6 (1/5/0)
Herz und Gefäße	12 (4/8/0)	33 (16/17/0)
Hernien	5 (0/5/0)	5 (0/5/0)
nephrologische Auffälligkeiten	7 (3/4/0)	13 (5/8/0)
Genitale	7 (3/4/0)	11 (4/7/0)
Anus	3 (1/2/0)	3 (1/2/0)
Stamm	3 (1/2/0)	3 (1/2/0)
Extremitätenmalformationen	11 (5/6/0)	36 (14/22/0)
Haut	2 (0/2/0)	2 (0/2/0)
atypische Körperbehaarung	2 (0/2/0)	3 (0/3/0)
hämatologische Auffälligkeiten	5 (1/4/0)	9 (1/8/0)
genetische Auffälligkeiten	3 (0/3/0)	3 (0/3/0)

Tab. 10: Häufigkeit assoziierter Diagnosen

Anzahl der Patienten

Alle Patienten zeigten Anomalien im Bereich von Kopf und Hals. Bei der Mehrheit der Kinder wurde eine statomotorische und/oder mentale Retardierung (n=15) festgestellt. Häufig traten Syndrome, Auffälligkeiten im Bereich von Auge, Ohr, Respirationstrakt und Herz, sowie Extremitätenmalformationen auf. Sämtliche andere Grunderkrankungen und Auffälligkeiten wurden seltener beobachtet.

Gruppe 1: Bei allen sechs Kindern war das CHARGE-Syndrom vertreten. Ebenso fanden sich bei jedem Patienten Kopf- und Halsanomalien, eine statomotorische und/oder mentale Retardierung sowie Auffälligkeiten von Auge, Ohr und Hirn. Des Weiteren wurden bei einem überwiegenden Teil Extremitätenmalformationen und neurologische Auffälligkeiten (je n=5) wie auch Anomalien von Herz, Gefäßen und Respirationstrakt (je n=4) beobachtet. Die Hälfte der Patienten zeigte nephrologische Auffälligkeiten und Anomalien im Genitalbereich. In weniger als der Hälfte der Fälle waren endokrinologische und hämatologische Auffälligkeiten sowie Anomalien von Stamm, Ösophagus und Anus vertreten. In keinem Fall fanden sich in Gruppe 1 Hernien, Hautauffälligkeiten, eine atypische Körperbehaarung und nachgewiesene genetische Besonderheiten.

Gruppe 2: Sämtliche Patienten der zweiten Gruppe wiesen Kopf- und Halsanomalien auf. Häufig zeigten sich eine Retardierung (n=9) und Auffälligkeiten im Bereich von Herz und Gefäßen (n=8). Bei der Hälfte der Patienten wurden Ohranomalien festgestellt. Alle weiteren Bereiche traten in weniger als der Hälfte der Fälle auf.

Gruppe 3: Bei allen Patienten der dritten Gruppe konnte einzig eine Choanalatresie/-stenose diagnostiziert werden. So wurden alle fünf Kinder dem Bereich Kopf- und Halsanomalien zugeordnet. Weitere Grunderkrankungen und Auffälligkeiten traten nicht auf.

Anzahl der assoziierten Diagnosen

Deutlich führend zeigten sich hier die 85-mal genannten Kopf- und Halsanomalien. An zweiter Stelle standen die Extremitätenanomalien (n=36). 33 verschiedene kardiovaskuläre Auffälligkeiten wurden dokumentiert. 22- bis 29-mal wurden Anomalien von Auge, Ohr und Respirationstrakt genannt. 11- bis 15mal konnten Syndrome, Retardierungen, Hirn- und Genitalanomalien sowie neurologische und nephrologische Auffälligkeiten beobachtet werden. Alle anderen Grunderkrankungen und Auffälligkeiten kamen weniger als 10-mal vor.

Gruppe 1: Die größte Zahl an Auffälligkeiten war im Bereich Kopf- und Halsanomalien zu verzeichnen. 11- bis 19-mal traten Anomalien von Auge, Ohr, Hirn, Herz, Extremitäten und nephrologische Auffälligkeiten auf. Sämtliche anderen Bereiche waren weniger als 10-mal vertreten.

Gruppe 2: Auch hier betrug der Hauptteil der Auffälligkeiten Kopf- und Halsanomalien. Ebenfalls traten Extremitätenanomalien (n=22) häufig auf. 10- bis 17-mal wurden Anomalien von Herz und Gefäßen, Auge, Ohr und Respirationstrakt genannt. Alle anderen Bereiche waren weniger als 10-mal vertreten.

Gruppe 3: Die fünf Patienten der Gruppe 3 wiesen lediglich eine Choanalstenose auf.

4.2.6. Detaillierte Betrachtung der Patienten mit CHARGE-Syndrom

In Kapitel 2.2.6. wurden bereits die klinisch diagnostischen Kriterien von Pagon, Blake und Verloes erläutert. Entsprechend der drei beschriebenen Definitionen (Tab. 1) erfolgte die Überprüfung der Diagnose „CHARGE-Syndrom“ in Gruppe 1 des untersuchten Patientenkollektivs (Tab. 11).

	Pagon	Blake	Verloes
Patient 1	CHARGE (2 HK, 3 NK)	CHARGE (4 HK, 4 NK)	typisch (2 HK, 4 NK)
Patient 2	CHARGE (2 HK, 3 NK)	CHARGE (3 HK, 3 NK)	typisch (2 HK, 3 NK)
Patient 3	CHARGE (1 HK, 4 NK)	CHARGE (3 HK, 5 NK)	atypisch (1 HK, 4 NK)
Patient 4	CHARGE (2 HK, 3 NK)	CHARGE (4 HK, 4 NK)	typisch (2 HK, 4 NK)
Patient 5	CHARGE (1 HK, 4 NK)	Kein CHARGE (2 HK, 5 NK)	atypisch (1 HK, 3 NK)
Patient 6	Kein CHARGE (1 HK, 2 NK)	CHARGE (3 HK, 3 NK)	atypisch (1 HK, 3 NK)
gesamt (n = 6)	5x CHARGE-Syndrom 1x kein CHARGE-Syndrom	5x CHARGE-Syndrom 1x kein CHARGE-Syndrom	3x typ. CHARGE-Syndrom 3x atyp. CHARGE-Syndrom

Tab. 11: Diagnosestellung CHARGE-Syndrom nach Pagon, Blake und Verloes

Anmerkungen: HK=Hauptkriterien, NK=Nebenkriterien, typ.=typisch, atyp.=atypisch

Laut Pagon und Blake kann in fünf Fällen von einem CHARGE-Syndrom gesprochen werden. Patient 6 entspricht nicht Pagon's Definition eines CHARGE-Syndroms. Patient 5 weist nicht genügend Hauptkriterien auf, um laut Blake als CHARGE-Syndrom bezeichnet zu werden. Anhand von Verloes Ausführungen finden sich im untersuchten Patientenkollektiv drei typische und drei atypische Formen des Syndroms.

Im Falle der Definition von Verloes muss angemerkt werden, dass in den Akten der untersuchten Patienten in keinem Fall Informationen über den Zustand der Bogengänge vorliegen. So kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine Anomalie in diesem Bereich besteht. Dies hat wiederum einen Einfluss auf die Einstufung in die Kategorie „typisches“, „inkomplettes“ und „atypisches“ CHARGE-Syndrom, da es sich bei einer Hypoplasie der Bogengänge um eines der drei Hauptkriterien handelt. Läge also bei Patient 3, 5 und 6 tatsächlich eine Malformation der Bogengänge vor, würde es sich per definitionem um ein typisches CHARGE-Syndrom handeln

Auftreten charakteristischer CHARGE-Malformationen im untersuchten Patientengut

Im zugrunde liegenden Patientenkollektiv wiesen alle sechs Patienten eine Choanalatresie, Ohranomalien, eine psychomotorische und/oder Wachstumsretardierung sowie Gesichtsdysmorphien auf. Die Mehrzahl der Patienten war von Hirnnervendysfunktionen sowie kardiovaskulären Malformationen betroffen. Bei der Hälfte der Kinder traten ein Kolobom bzw. Anophthalmus und Genitalanomalien auf. Ein Patient litt unter einer hypothalamo-hypophysären Fehlfunktion. Tracheoösophageale Fisteln und Lippen-Kiefer-Gaumenspalten wurden nicht beobachtet (Tab. 12).

charakteristische CHARGE-Malformationen laut Pagon, Blake und Verloes	Anzahl betroffener Kinder (n=6)
Choanalatresie	6
Kolobom/Anophthalmus	3
Ohranomalien	6
Hirnnervendysfunktionen	4
hypoplastische Bogengänge	keine Angaben
kardiovaskuläre Malformationen	4
Retardierung	6
Genitalanomalien	3
Gesichtsdysmorphien	6
tracheoösophageale Fistel	0
Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	0
hypothalamo-hypophysäre Fehlfunktion	1

Tab. 12: CHARGE-Anomalien im untersuchten Patientengut (n=6)

Zeitpunkt der Diagnosestellung

In vier Fällen wurde die Diagnose CHARGE-Syndrom innerhalb der ersten Lebensstage gestellt, bei zwei Kindern im Verlauf der ersten sechs Monate.

4.2.7. Therapie der Choanalatresie/-stenose

Im untersuchten Patientengut (n=25) wurde die Choanalatresie/-stenose 20-mal operativ auf transnasalem Weg behandelt. In zwei Fällen entschloss man sich zu einer konservativen Therapie mittels regelmäßiger Applikation von 0,9%-iger Kochsalzlösung und abschwellender Nasentropfen. Bei drei Patienten wurde auf einen therapeutischen Eingriff verzichtet (Abb. 13).

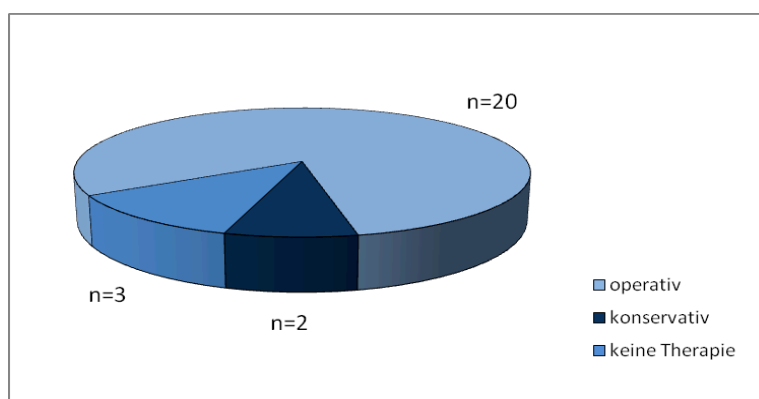


Abb. 13: Therapieformen (n=25)

Im Hinblick auf die drei Diagnosegruppen lässt sich sagen, dass alle Patienten aus Gruppe 1 operativ versorgt wurden. In Gruppe 2 entschied man sich 12-mal für ein operatives Vorgehen und 2-mal gegen ein therapeutisches Eingreifen. Lediglich zwei Patienten der Gruppe 3 erhielten eine Operation, zwei weitere wurden konservativ behandelt und bei einem Patienten wurde eine Therapie nicht nötig (Abb. 14).

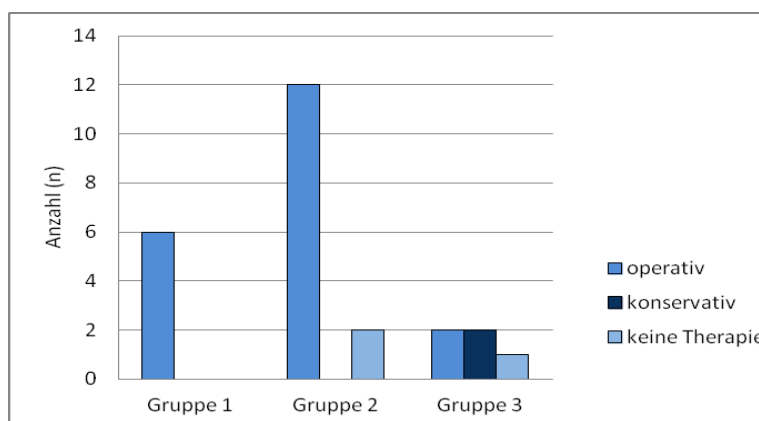


Abb. 14: Therapeutische Eingriffe in den Gruppen 1 bis 3 (n=25)

Bei der Betrachtung der Therapieform ist es wichtig, Atresie und Stenose im Vergleich zu beurteilen. Im Fall der Choanalatresie (n=14) mussten 13 der betroffenen Patienten operiert werden. Lediglich in einem Fall wurde keine Therapie durchgeführt. Die Choanalstenose (n=13) wurde in neun Fällen operativ behandelt, bei zwei Kindern erfolgte eine konservative Therapie und 2-mal wurde keine Therapie notwendig (Abb. 15).

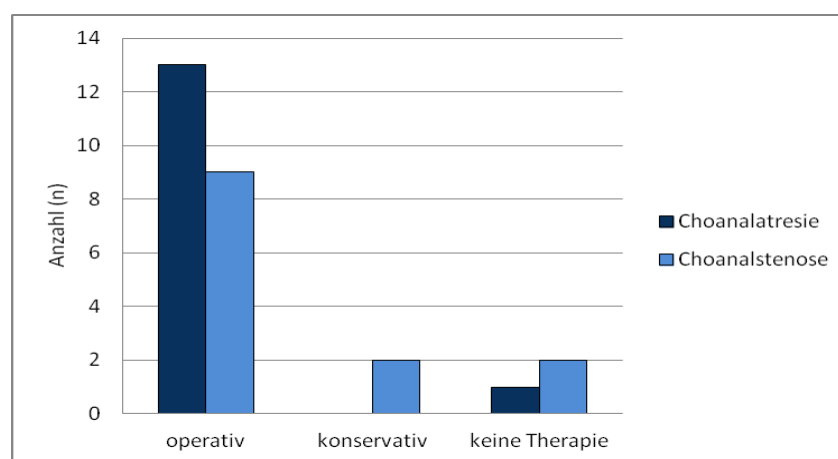


Abb. 15: Therapeutische Eingriffe bei Atresie (n=14) bzw. Stenose (n=13)

Angewandte Operationstechnik

Aufgrund einer nicht genormten Dokumentation der Operationstechnik wiesen die retrospektiv erhobenen Daten aus Krankenblättern und Operationsberichten zum Teil Lücken auf. Folgende Informationen konnten zusammengetragen werden:

Bei fünf Patienten wurde eine präoperative Schädel-CT-Untersuchung, in weiteren fünf Fällen eine prä- oder postoperative Rhinoskopie erwähnt. Im untersuchten Patientenkollektiv wurde in jedem Fall der transnasale Operationsweg gewählt. Bei zwei Patienten aus Gruppe 2 ging man bei erneuter Operation transpalatinal vor und resezierte einzelne Knochenfragmente. Nähere Beschreibungen zum Operationsverlauf beschränkten sich auf 11 Angaben zur Perforation der knöchernen bzw. membranösen Atresie. Bei allen 20 transnasal operierten Choanalatresien/-stenosen erfolgte die Bougierung der Choanen. 12-mal wurde eine Schienung mittels Tuben, Silikonkathetern oder Magensonden beschrieben.

Operationszeitpunkt

Wie bereits erwähnt wurde bei 20 Patienten eine Operation im Bereich der Choanen nötig. Der Ersteingriff fand bei sechs Patienten noch innerhalb der ersten Lebenswoche statt. Davon stammten fünf Kinder aus Gruppe 1, lediglich ein Kind aus Gruppe 2 und kein Kind aus Gruppe

3. Ebenfalls bei sechs Patienten fand der Ersteingriff im Laufe der ersten vier Lebenswochen statt, wobei dies keinen Patienten aus Gruppe 1, vier Kinder der Gruppe 2 und zwei Fälle aus Gruppe 3 betraf. Operative Eingriffe erst jenseits des ersten Lebensmonats traten 7-mal auf. Dies betraf in einem Fall Gruppe 1, sechs Patienten in Gruppe 2 und in keinem Fall Gruppe 3. Bei einem Kind aus Gruppe 2 wurden keine Angaben zum Zeitpunkt des ersten operativen Eingriffs gemacht (Abb. 16).

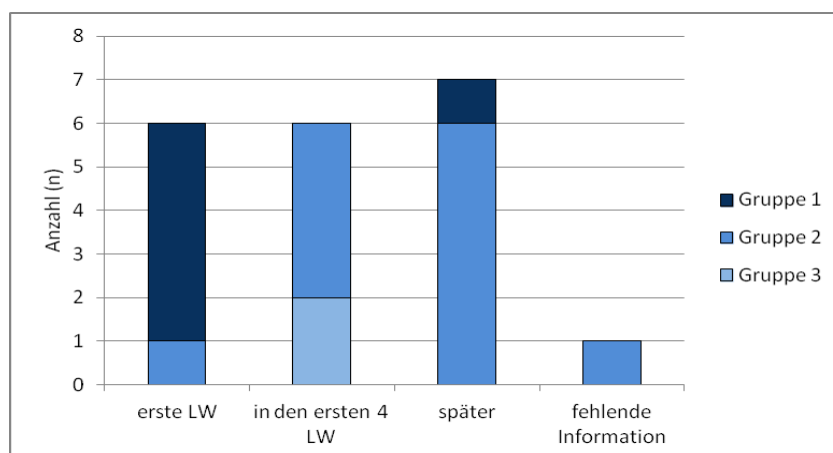


Abb. 16: Zeitpunkte der ersten Operation (n=20)
Anmerkungen: LW=Lebenswoche

Anzahl der Bougierungen

Im Zuge der operativen Versorgung von 20 Patienten wurden die Choanen bougiert. Fünf Patienten, die alle der Gruppe 2 angehören, erhielten lediglich bei der ersten Operation eine Bougierung. Bei einem Kind wurden diesbezüglich keine Angaben in den Akten gemacht. In 14 Fällen wurde(n) eine oder mehrere erneute Bougierung(en) postoperativ nötig. Deren Anzahl lag im Median bei 6,5 Aufweitungen (minimal eine, maximal 49 wiederholte Bougierungen). Bezogen auf die drei Diagnosegruppen waren in Gruppe 1 (n=6) ein Median von 6,5 Aufweitungen, in Gruppe 2 (n=6) 13 und in Gruppe 3 (n=2) 3,5 Bougierungen erforderlich.

4.2.8. Genetik

Im untersuchten Patientenkollektiv (n=25) wurde bei 11 Patienten eine genetische Untersuchung durchgeführt. Aus Gruppe 1 wurden alle sechs Patienten einer genetischen Untersuchung unterzogen, in Gruppe 2 handelte es sich um fünf Kinder, wohingegen keines der Kinder aus Gruppe 3 genetisch untersucht wurde.

Die in 11 Fällen durchgeführte genetische Untersuchung ergab pathologische Befunde im Chromosomensatz von drei Patienten. Diese drei Kinder gehören alle der Gruppe 2 an und sind männlich. In Gruppe 1 wurden keine pathologischen Ergebnisse bekannt. Anzumerken sei hier, dass der Chromosomensatz untersucht wurde, jedoch in den Akten keine Angaben über die Suche nach Mutationen im CHD7-Gen zu finden waren.

Folgende drei Chromosomenveränderungen wurden ermittelt:

- Translokation zwischen Chromosom 3 und 15
- Mikrodeletion (22q11.2) auf Chromosom 22
- Deletion am kurzen Arm des X-Chromosoms (Xp22.2)

4.3. Klinische Untersuchung

Es wurden 15 der 25 Patienten erneut untersucht. Zwei dieser Patienten wiesen das CHARGE-Syndrom auf (Gruppe 1), bei 10 Kindern bestanden ein oder mehrere Anomalien (Gruppe 2) und drei Fälle waren lediglich von einer Choanalatresie/-stenose betroffen (Gruppe 3).

4.3.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchung

Das Alter zum Untersuchungszeitpunkt lag bei einem Median von vier Jahren. Der jüngste Patient war 11 Monate, der älteste 19 Jahre alt. Das klinische Erscheinungsbild der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung durch die Promovendin wird in der folgenden Tabelle 13 zusammengefasst. Eine genaue Auflistung der einzelnen Auffälligkeiten befindet sich im Anhang 2.

klinische Untersuchung	Gruppe 1 (n=2)	Gruppe 2 (n=10)	Gruppe 3 (n=3)	gesamt (n=15)
Allgemeinzustand				
gut	0	9	3	12
beeinträchtigt	2	1	0	3
Haut - Auffälligkeiten *	1	4	1	6
Haare und Nägel - Auffälligkeiten	0	0	0	0
Kontrakturen *	1	0	0	1

Knochen und Gelenke				
abnorme Gelenkbeweglichkeit *	1	0	0	1
Fehlbildungen und Fehlhaltungen *	0	2	0	2
Deformierungen *	1	2	0	3
Muskeltonus - Nacken/Rumpf/Arme/Beine				
hypoton	1	0	0	1
normoton	1	10	3	14
hyperton	0	0	0	0
Muskeltrophus - Nacken				
hypotroph	0	1	0	1
normotroph	1	8	3	12
hypertroph	1	1	0	2
Muskeltrophus - Rumpf/Arme/Beine				
hypotroph	0	1	0	1
normotroph	1	9	3	13
hypertroph	1	0	0	1
Schädel				
Mikrozephalus	1	0	0	1
auffällige Kopfform *	0	3	0	3
Zustand nach Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	0	2	0	2
Rachen				
auffällig *	1	3	0	4
unauffällig	0	6	2	8
nicht beurteilbar	1	1	1	3
Zunge				
auffällig *	1	3	0	4
unauffällig	1	7	2	10
nicht beurteilbar	0	0	1	1
Hals				
auffällig *	2	2	0	4
unauffällig	0	8	3	11
Lymphknoten				
zervikale Schwellung	0	2	1	3

unauffällig	2	8	2	12
Augen				
Strabismus	1	2	0	3
Mikrophthalmus	1	0	0	1
Makrophthalmus	0	0	0	0
Kolobom	1	0	0	1
Fixieren und/oder Blickfolgebewegung	2	10	3	15
sonstige Auffälligkeiten *	2	4	1	7
äußere Nase				
seröses Sekret	1	2	1	4
atypische Nasenform *	0	2	0	2
unauffällig	1	6	2	9
Nasenatmung bei Untersuchung				
stark beeinträchtigt	1	1	0	2
mäßig beeinträchtigt	1	2	2	5
nicht beeinträchtigt	0	7	1	8
Ohr - Auffälligkeiten *	2	3	0	5
Hören				
vermindert	1	1	0	2
unauffällig	1	9	3	13
Herz - Auffälligkeiten *	0	1	0	1
Lunge - Auffälligkeiten *	2	1	0	3
Abdomen - Auffälligkeiten *	2	2	0	4
nicht beurteilbar	0	1	0	1
Nierenlager				
klopfschmerzhaft	0	1	0	1
unauffällig	2	8	3	13
nicht beurteilbar	0	1	0	1
Bruchpforten *	0	1	0	1
Genitale - Auffälligkeiten *	1	3	0	4
neurologische Auffälligkeiten *	2	3	0	5

Tab. 13: Ergebnisse der klinischen Untersuchung

* Einzelheiten in Anhang 2

In einem guten Allgemeinzustand befanden sich 12 von 15 untersuchten Patienten. Diese Kinder gehörten der Gruppe 2 und 3, jedoch keines der Gruppe 1 an. Drei Patienten zeigten einen beeinträchtigten Allgemeinzustand. Betroffen waren beide Kinder aus Gruppe 1 und ein Patient aus Gruppe 2, aber kein Kind der 3. Gruppe. Alle 15 Kinder zeigten unauffällige Haare und Nägel. Auffälligkeiten der Haut wurden in jeder Patientengruppe beobachtet.

Knochen und Gelenke: Auffälligkeiten von Knochen und Gelenken im Sinne von abnormer Gelenkbeweglichkeit, Fehlbildungen und Fehlhaltungen sowie Deformierungen zeigten sich bei 4 von 15 untersuchten Patienten. Ein Patient gehörte der Gruppe 1, drei Kinder der Gruppe 2 an. Kontrakturen fielen in einem Fall aus Gruppe 1 im Bereich der unteren Extremität auf.

Kopf und Hals: Schädel auffälligkeiten wie Mikrozephalus, auffällige Kopfformen und ein Zustand nach Lippen-Kiefer-Gaumenspalte fanden sich bei insgesamt sechs Kindern. Ein Patient gehörte Gruppe 1, die fünf weiteren Gruppe 2 an. Auffälligkeiten des Rachens und der Zunge wurden in drei bzw. vier Fällen dokumentiert. Vier Kinder boten Besonderheiten im Bereich des Halses. Lymphknotenschwellungen wurden lediglich zervikal bei drei Kindern gefunden. Pathologische Befunde im Bereich der Augen waren bei acht Patienten vertreten. Davon gehörten zwei Kinder Gruppe 1, fünf Patienten Gruppe 2 und ein Kind Gruppe 3 an. Eine atypische Nasenform fiel bei zwei Kindern der 2. Gruppe auf. Die Nasenatmung konnte bei acht Kindern als unbeeinträchtigt eingeschätzt werden. Bei fünf Patienten war sie mäßig und in einem Fall stark beeinträchtigt. Besonderheiten der Ohren lagen in fünf Fällen vor. Eine Hörminderung wurde bei je einem Kind aus Gruppe 1 und 2 dokumentiert.

Rumpf: Auskultatorisch unauffällig stellte sich das Herz bei einem überwiegenden Teil der Patienten dar. Lediglich bei einem Kind der Gruppe 2 war ein Systolikum hörbar. Im Bereich der Lunge fielen bei drei Patienten (zwei Kinder aus Gruppe 1, ein Patient aus Gruppe 2) Rasselgeräusche bzw. ein verschärftes Atemgeräusch auf. Auffälligkeiten im Bereich des Abdomens zeigten sich bei je zwei Kindern aus Gruppe 1 und 2. Die Nierenlager waren weitgehend ohne pathologischen Befund. In einem Fall trat eine Klopfschmerzhaftigkeit auf. Sämtliche Bruchpforten waren geschlossen. Die Genitale zeigten bei vier männlichen Patienten Auffälligkeiten im Sinne eines Hodenhochstandes bzw. einer Hydrozele.

Muskulatur: Der Muskeltonus war überwiegend normoton. Lediglich ein Patient der Gruppe 1 wies eine hypotone Muskulatur im Bereich von Nacken, Rumpf, Armen und Beinen auf. Auch der Muskeltrophus konnte in den meisten Fällen (n=13) als normotroph bezeichnet werden.

Neurologie: Neurologische Auffälligkeiten wurden bei fünf Kindern beobachtet. Dabei handelte es sich um auffällige Hirnnervenbefunde bei je zwei Patienten aus Gruppe 1 und 2. Des Weiteren fielen bei je einem Patienten aus Gruppe 1 und 2 Faszikulationen der Zunge auf.

4.4. Wachstum

Im eigenen Krankengut wurden Gewicht, Größe und Kopfumfang bei Geburt sowie zum Zeitpunkt der letzten dokumentierten Messung untersucht. Zur Beurteilung des Verlaufs wurden vier Gruppen der Wachstumsentwicklung gebildet und jeder Patient genau einer Gruppe zugeordnet.

Definition der vier Gruppen des Wachstumsverlaufs

Normbereich - seit Geburt: Größe/Gewicht/Kopfumfang lagen bei Geburt und zum Zeitpunkt der letzten Messung auf/über der 3. Perzentile und auf/unter der 97. Perzentile.

Normbereich - im Verlauf: Geburtsgröße /-gewicht /-kopfumfang lagen bei Geburt unter der 3. Perzentile. Bis zum Zeitpunkt der letzten Messung Anstieg der Werte über die 3. Perzentile.

pathologisch - seit Geburt: Größe/Gewicht/Kopfumfang lagen zur Geburt und bei der letzten Messung unterhalb der 3. Perzentile.

pathologisch - im Verlauf: Geburtsgröße /-gewicht /-kopfumfang lagen bei Geburt auf/über der 3. Perzentile. Bis zum Zeitpunkt der letzten Messung Abfall der Werte unter die 3. Perzentile.

Anmerkung: Pathologische Werte >97. Perzentile traten nicht auf und finden hier deshalb auch keine Erwähnung.

Gewicht

	Normbereich		pathologisch	
	seit Geburt	im Verlauf	seit Geburt	im Verlauf
Gruppe 1 (n=6)	3	0	1	2
Gruppe 2 (n=14)	11	0	0	3
Gruppe 3 (n=4)	4	0	0	0
gesamt (n=24)	18	0	1	5

Tab. 14: Gewicht im Verlauf (n=24)

Vollständige Gewichtsangaben konnten bei 24 Patienten ausfindig gemacht werden (Tab. 14).

Gruppe 1: Von den sechs Patienten lagen drei Kinder bei Geburt und zum Zeitpunkt der letzten Messung über der 3. Perzentile, wohingegen ein Kind bereits bei Geburt darunter lag und zwei weitere erst im Laufe der Zeit abfielen.

Gruppe 2: 11 der 14 Kinder lagen zur Geburt und bei der letzten Messung im Normbereich. Bei drei Patienten kam es innerhalb dieser Zeit zu einem Gewichtsabfall unter die 3. Perzentile.

Gruppe 3: Alle vier Patienten wiesen sowohl zur Geburt, als auch bei der letzten Messung ein Gewicht über der 3. Perzentile auf.

Von den insgesamt 24 ausgewerteten Patienten lagen 18 Patienten bei Geburt und letzter Messung im Normbereich (3. - 97. Perzentile). Fünf der 24 ausgewerteten Patienten waren bei Geburt normgewichtig, zum Zeitpunkt der letzten Messung lagen die Werte jedoch unterhalb des Normbereiches (< 3. Perzentile). In einem Fall bestand ein pathologisches Gewicht (< 3. Perzentile) sowohl bei Geburt als auch bei der letzten durchgeführten Messung.

Größe

	Normbereich		pathologisch	
	seit Geburt	im Verlauf	seit Geburt	im Verlauf
Gruppe 1 (n=6)	1	0	2	3
Gruppe 2 (n=13)	5	0	2	6
Gruppe 3 (n=4)	4	0	0	0
gesamt (n=23)	10	0	4	9

Tab. 15: Größe im Verlauf (n=23)

In 23 Fällen waren die ermittelten Daten zur Körpergröße komplett (Tab. 15).

Gruppe 1: Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung lag lediglich ein Kind seit der Geburt im Normbereich. Zwei Patienten waren von Geburt an zu klein, bei einem Kind fiel die Größe erst im Verlauf unter die 3. Perzentile.

Gruppe 2: Von den 13 Patienten lagen fünf Kinder bei Geburt und zum Zeitpunkt der letzten Messung über der 3. Perzentile, wohingegen zwei Fälle bereits bei Geburt darunter lagen und sechs weitere erst im Laufe der Zeit abfielen.

Gruppe 3: Alle vier Patienten wiesen sowohl zur Geburt, als auch bei der letzten Messung eine Größe im Normbereich auf.

Von den insgesamt 23 ausgewerteten Patienten lagen zehn Kinder bei Geburt und letzter Messung zwischen der 3. und 97. Perzentile. 9 der 23 ausgewerteten Patienten hatten bei Geburt eine Größe im Normbereich, zum Zeitpunkt der letzten Messung lagen die Werte jedoch unterhalb der 3. Perzentile. In vier Fällen bestand eine pathologische Größe sowohl bei Geburt als auch bei der letzten durchgeführten Messung.

Kopfumfang

	Normbereich		pathologisch	
	seit Geburt	im Verlauf	seit Geburt	im Verlauf
Gruppe 1 (n=6)	2	0	2	2
Gruppe 2 (n=11)	6	0	1	4
Gruppe 3 (n=4)	4	0	0	0
gesamt (n=21)	12	0	3	6

Tab. 16: Kopfumfang im Verlauf (n=21)

Vollständige Angaben zum Kopfumfang konnten bei 21 Patienten ermittelt werden (Tab. 16).

Gruppe 1: Zwei Kinder hatten bei Geburt und zum Zeitpunkt der letzten Messung einen Kopfumfang im Normbereich. In zwei Fällen lagen die Werte bereits seit Geburt unter der 3. Perzentile. Bei zwei weiteren Patienten fiel der Kopfumfang erst im Verlauf in den pathologischen Bereich ab.

Gruppe 2: 6 der 11 Kinder lagen zur Geburt und bei der letzten Messung im Normbereich. In einem Fall war der Kopfumfang seit Geburt deutlich zu klein, vier weitere Patienten fielen bis zum Zeitpunkt der letzten Messung unter die 3. Perzentile ab.

Gruppe 3: Alle vier Kinder wiesen sowohl zur Geburt als auch bei der letzten Messung einen Kopfumfang zwischen der 3. und 97. Perzentile auf.

Von den insgesamt 21 erfassten Patienten fand sich bei 12 Kindern bei Geburt und letzter Messung ein Kopfumfang im Normbereich. Sechs Kinder lagen bei Geburt über der 3. Perzentile, fielen jedoch bis zum Zeitpunkt der letzten Messung unter die Normgrenze ab. In drei Fällen bestand bereits seit Geburt ein zu kleiner Kopfumfang.

4.5. Elternfragebogen

Im Folgenden werden die von den Eltern ausgefüllten 16 Fragebögen ausgewertet.

4.5.1. Familie

Im Hinblick auf das Alter der Mütter (n=16) bei Befragung wurde ein Median von 34 Jahren ermittelt. Die jüngste Mutter war 20, die älteste 46 Jahre alt. Bei den Vätern (n=15) lag der Median bei 36 Jahren. Der jüngste Vater war 23, der älteste 44 Jahre alt.

Der überwiegende Teil der befragten Eltern war deutscher Nationalität. In einem Fall gab die Mutter eine polnische Herkunft an und je einmal wurde ein Vater bulgarischer, türkisch/kurdischer und marokkanischer Abstammung genannt.

Ein Großteil der Eltern (je sieben Mütter und Väter) absolvierte einen Realschulabschluss. Sechs Mütter und fünf Väter verfügten über einen Hauptschul-, drei Mütter und zwei Väter über einen Gymnasialabschluss. Ein Vater besaß keinen Abschluss. In den meisten Fällen wurde von Müttern und Vätern eine Lehre absolviert. Lediglich je zwei Mütter und Väter gaben ein abgeschlossenes Studium an. Zum Zeitpunkt der Befragung arbeitete der überwiegende Teil der Befragten als Angestellte(r) (sechs Mütter und sieben Väter) bzw. ging aktuell keiner Erwerbstätigkeit nach (neun Mütter und fünf Väter).

Im Blick auf den Familienstand lebten 10 Elternpaare gemeinsam. Davon waren sechs Paare verheiratet. In vier Fällen gaben die Mütter an, alleinerziehend zu sein, bei zwei Kindern waren die Eltern geschieden. 10 Patienten lebten zum Zeitpunkt der Befragung bei Mutter und Vater, sechs Kinder hauptsächlich bei der Mutter.

Überwiegend (n=12) handelte es sich bei den untersuchten Patienten um Geschwisterkinder. Lediglich vier Kinder hatten keine Geschwister.

In drei Familien bestanden Fehlbildungen und Syndrome. Sie alle gehörten der Diagnosegruppe 2 an. Die Mutter eines Patienten litt an einem Crouzon-Syndrom, in einem anderen Fall war ein Geschwisterkind von einer Spaltbildung betroffen. Bei einem Patienten aus dem untersuchten Kollektiv mit Léri-Weil-Syndrom trat dieses Syndrom auch bei einem Geschwisterkind sowie bei Großmutter und Onkel auf. In Patientengruppe 1 und 3 wurden keine Angaben zu in der Familie existierenden Fehlbildungen und Syndromen gemacht.

4.5.2. Entwicklung

Die orale Ernährung nach der Geburt war bei acht Patienten möglich, in weiteren acht Fällen kam eine Magensonde zum Einsatz. Hierbei handelte es sich um zwei Kinder aus Gruppe 1, fünf Patienten der Gruppe 2 und ein Kind aus der 3. Gruppe. Im ersten Lebensjahr bestanden Schluckschwierigkeiten bei acht Patienten. Es waren Patienten der Gruppe 1 und 2, jedoch kein Kind aus Gruppe 3 betroffen. In einem Fall (Gruppe 1) war der Schluckvorgang überhaupt nicht möglich. Zum Zeitpunkt der Befragung waren 15 Kinder in der Lage, die Nahrung oral aufzunehmen und nur noch ein Patient (Gruppe 1) benötigte eine Magensonde.

Die Eltern wurden zur Entwicklung ihres Kindes in den Bereichen Sitzen, Laufen und Sprechen befragt. Zum Zeitpunkt der Beantwortung des Fragebogens bestand bei fünf Patienten in einem oder mehreren dieser Bereiche ein Entwicklungsrückstand. Weitere fünf Kinder waren zwar bei Befragung fähig zu laufen, zu sitzen und zu sprechen, wiesen jedoch in der Vergangenheit in einem oder mehreren dieser Bereiche Entwicklungsverzögerungen auf.

Fähigkeit zu Sitzen: Laut den Meilensteinen der kindlichen Entwicklung sitzt ein Kind ungefähr ab dem neunten Monat frei (ILLING und KORENKE 2006). Bei Befragung war es vier Kindern altersentsprechend nicht möglich zu sitzen. Je zwei Patienten gehörten der Gruppe 1 und 2 an. Ein verspätetes Erlernen des Sitzens gaben die Eltern eines Patienten aus Gruppe 1 an.

Fähigkeit zu Laufen: Entsprechend der Meilensteine der kindlichen Entwicklung läuft ein Kind ca. ab dem 15. Monat freihändig (ILLING und KORENKE 2006). Bei Ausfüllen des Fragebogens konnten drei Patienten altersentsprechend nicht laufen. Sie alle gehörten Gruppe 1 an. Verzögert wurde das Laufen in fünf Fällen erlernt. Vier dieser Kinder stammten aus Gruppe 2, ein Kind aus Gruppe 1.

Fähigkeit zu Sprechen: Nach Angaben der Meilensteine der kindlichen Entwicklung beginnt ein Kind zwischen dem 12. und 18. Monat Einwortsätze zu bilden (ILLING und KORENKE 2006). Zum Zeitpunkt der Befragung waren vier Patienten altersentsprechend dazu nicht in der Lage. Davon gehörten drei der Gruppe 1 und ein Kind der Gruppe 2 an. Eine verzögerte Sprachentwicklung wurde bei zwei Patienten aus Gruppe 2 beschrieben.

Vier Patienten im entsprechenden Alter war es möglich, einen Kindergarten zu besuchen (je zwei Kinder aus Gruppe 2 und 3). Bei zwei Kindern der Gruppe 2 konnte ein Integrationskindergarten als Alternative gewählt werden. Im Falle eines Kindes aus Gruppe 1 war ein Kindergartenbesuch krankheitsbedingt nicht möglich. Von den vier Kindern im schulpflichtigen Alter besuchten zwei Patienten der Gruppe 1 eine Förder-, ein Kind aus Gruppe 2 die Hauptschule und ein jugendlicher Patient der 2. Gruppe befand sich in der Ausbildung. Eine Lern- bzw. Schreibschwäche war in zwei Fällen (je ein Kind aus Gruppe 1 und 2) bekannt.

4.5.3. Erkrankungen

Die Hälfte der Eltern gab einen Infekt der oberen Atemwege als häufig vorkommend (d.h. mindestens alle ein bis zwei Monate) an. Hauptsächlich betraf dies die Patientengruppe 2. Die andere Hälfte der Eltern schätzte Schnupfen als eher selten ein. Otitiden waren laut Eltern in den meisten Fällen noch nie aufgetreten. Bei sechs Patienten gaben die Eltern ein seltenes Vorkommen an. Eine bekannte Hörminderung wurde bei vier Kindern (je ein Patient aus Gruppe 1 und 3 sowie zwei Patienten der 2. Gruppe) berichtet. Sie bestand in jedem Fall auf beiden Ohren. Bei einem Patienten der Gruppe 2 wurde ein Hörgerät beidseits notwendig. Auf die Frage nach Problemen im Bereich der Augen gaben jeweils drei Eltern an, ihr Kind leide an Kurz- bzw. Weitsichtigkeit. In zwei Fällen wurde ein Strabismus genannt. Hauptsächlich betroffen waren Patienten aus Gruppe 1 und 2. Gastroösophagealer Reflux stellte in zwei Fällen ein Problem dar. Dabei handelte es sich um je einen Patienten aus Gruppe 2 und 3. Bekannte Krampfanfälle waren bei drei Patienten zu verzeichnen. Davon stammten zwei Kinder aus Gruppe 1, eines gehörte Gruppe 2 an.

4.5.4. Ambulante Therapie

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung befanden sich 8 der 16 befragten Familien in regelmäßiger (d.h. mindestens einmal pro Woche) ambulanter Betreuung. Davon gehörten drei Kinder der Gruppe 1, fünf Patienten Gruppe 2, jedoch kein Kind Gruppe 3 an.

Im Verlauf der Behandlungen hatten 8 Patienten der 16 befragten Familien eine Physiotherapie erhalten. Bei Befragung waren es noch sechs Kinder (je drei aus Gruppe 1 und 2). Fünf Patienten erhielten im Laufe der Zeit eine Ergotherapie. Bei Umfrage waren vier Patienten in kontinuierlicher Betreuung. Davon gehörten drei Patienten der Gruppe 1 und ein Kind der Gruppe 2 an. Ein Logopäde wurde im Verlauf der Behandlung von sechs Patienten in Anspruch

genommen. Zum Zeitpunkt der Befragung befanden sich vier Kinder in regelmäßiger Therapie. Dabei handelte es sich um je zwei Patienten aus Gruppe 1 und 2. Als ebenfalls ambulante therapeutische Maßnahme wurde in fünf Fällen eine regelmäßige Medikamenteneinnahme angegeben. Auf ein Tracheostoma waren zwei Patienten aus Gruppe 1 angewiesen.

4.5.5. Einschätzung der Nasenatmung

Die aktuelle Atmung durch die Nase wurde in sechs Fällen als gut bewertet, bei sieben Kindern als gelegentlich beeinträchtigt empfunden, zwei Eltern gaben eine häufige Beeinträchtigung an und in einem Fall war die Nasenatmung zu jeder Zeit beeinträchtigt (Abb. 17).

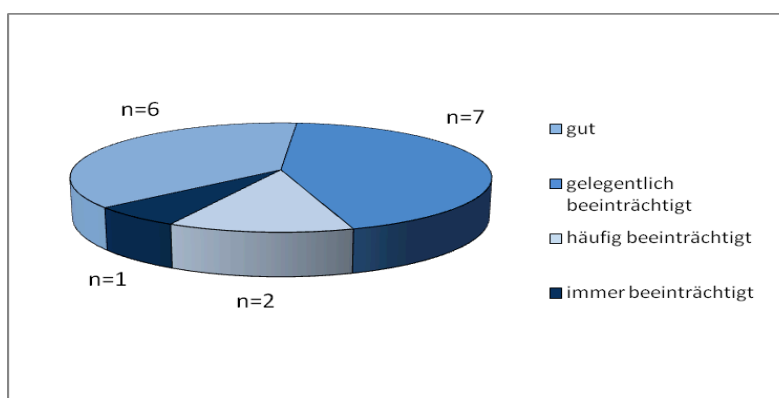


Abb. 17: Bewertung der aktuellen Nasenatmung (n=16)

Im Blick auf die drei Diagnosegruppen wurde in Gruppe 1 je einmal die Angabe gelegentlich, häufig und immer beeinträchtigt gemacht. In Gruppe 2 wurde die Nasenatmung in fünf Fällen als gut, bei vier Patienten als gelegentlich und nur einmal als häufig beeinträchtigt beschrieben. In Gruppe 3 fand sich einmal die Aussage gute Nasenatmung, bei zwei Patienten wurde sie als gelegentlich beeinträchtigt eingeschätzt (Abb. 18).

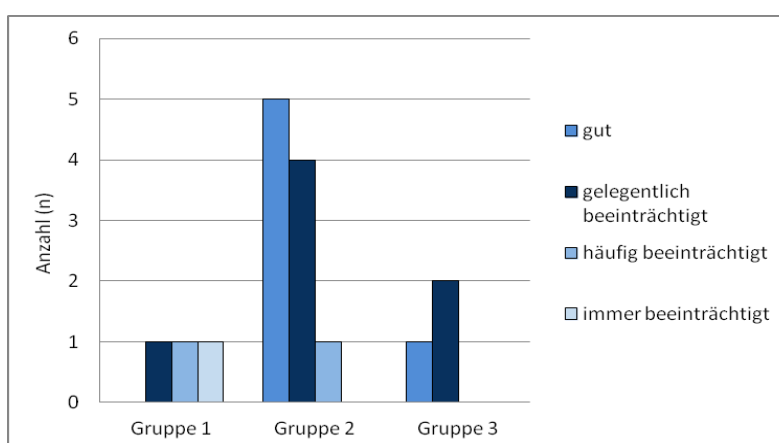


Abb. 18: Einschätzung der Nasenatmung in Gruppe 1 bis 3 (n=16)

4.5.6. Visuelle Analogskala

Die subjektive Einschätzung der Nasenatmung des Patienten durch die Eltern mittels visueller Analogskala (VAS) wurde, wie in Kapitel 3.2.2. beschrieben, durchgeführt. Alle befragten Eltern (n=16) machten Angaben zur Nasenatmung ihres Kindes zum Zeitpunkt der Umfrage. In drei Fällen wurde keine Stellung zur Nasenatmung vor medizinischer Betreuung (n=13) bezogen.

Wie in Abbildung 19 dargestellt, lagen die ermittelten VAS-Medianwerte vor medizinischer Betreuung deutlich höher als aktuell zum Zeitpunkt der Umfrage. Demnach kam es im Laufe der Betreuung zu einer subjektiven Verbesserung der Nasenatmung.

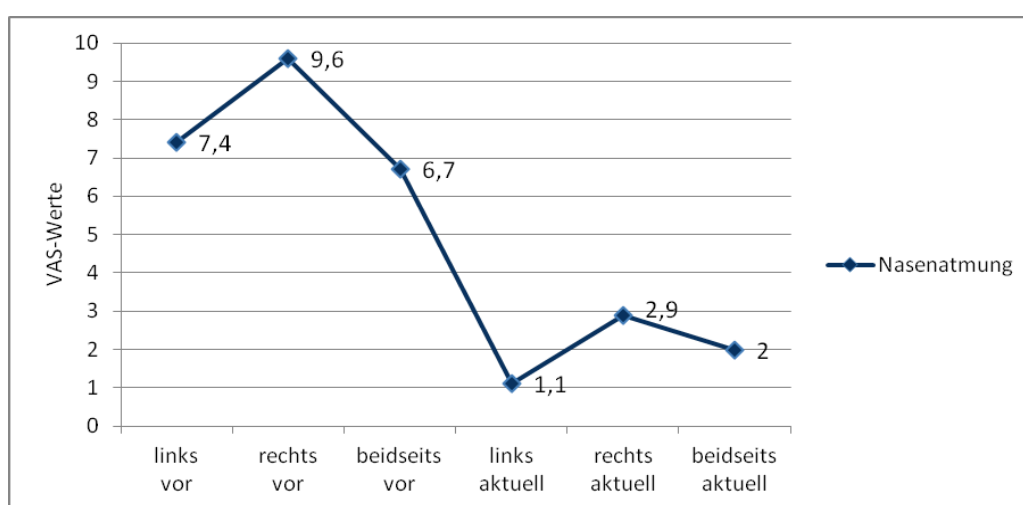


Abb. 19: Nasenatmung vor medizinischer Betreuung (n=13) und aktuell bei Umfrage (n=16)

Nasenatmung je nach Art der medizinischen Betreuung

Im Patientengut welches sich einer Operation unterziehen musste, lag der Median der Nasenatmung vor Therapie links bei 8,8 und rechts wie auch beidseits bei 9,8 (Abb. 20). Diese Werte entsprechen einer stark beeinträchtigten bzw. nahezu unmöglichen Atmung durch die Nase. Die Gruppe der konservativ behandelten Kinder zeigte vor medizinischer Betreuung niedrigere Medianwerte, was für weniger beeinträchtigte Nasenatmung spricht. Im Falle der weder operativ noch konservativ versorgten Kinder wurden die niedrigsten Medianwerte ermittelt. Somit lag in diesen Fällen eine gering beeinträchtigte Nasenatmung vor. Zum Zeitpunkt der Befragung zeigten sich sowohl bei den operierten als auch bei den konservativ betreuten und nicht therapierten Patienten niedrigere Medianwerte als vor medizinischer Betreuung, was einer Verbesserung der Symptomatik entspricht (Abb. 20).

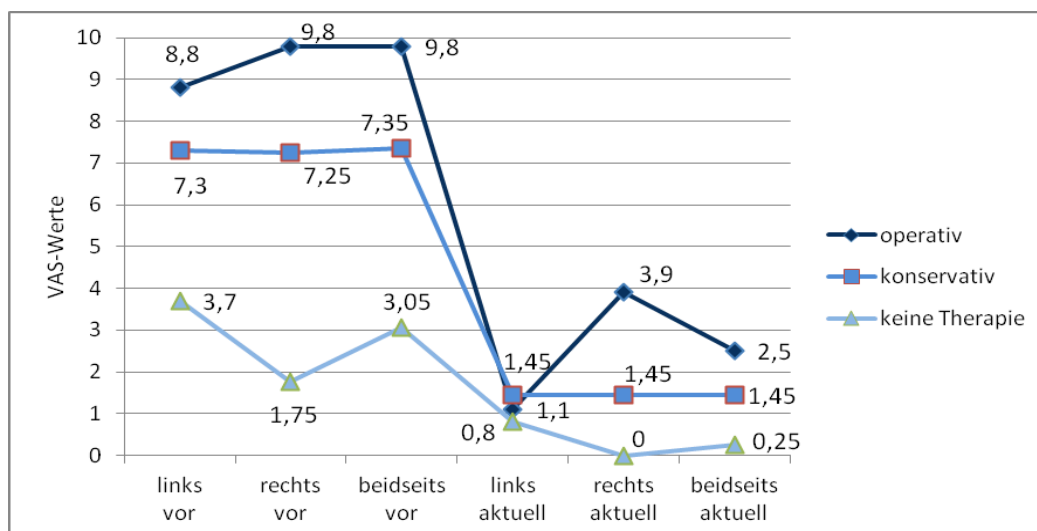


Abb. 20: Nasenatmung vor medizinischer Betreuung (n=13) und aktuell bei Umfrage (n=16) je nach Therapieart

Nasenatmung innerhalb der Diagnosegruppen

Bei einzelner Betrachtung der Gruppen wurde die stärkste Beeinträchtigung vor Therapie in Gruppe 1 mit einem Median von 10 rechts, links und beidseits deutlich, was einer unmöglichen Nasenatmung entspricht (Abb. 21). Ebenfalls stark beeinträchtigt waren die Patienten aus Gruppe 3 vor medizinischer Betreuung. Als subjektiv mittelgradig eingeschränkte Nasenatmung konnte Gruppe 2 eingestuft werden. Zum Zeitpunkt der Umfrage wurde die Nasenatmung in Gruppe 1 lediglich als mittelmäßig bewertet. Demgegenüber zeigte sich in Gruppe 2 und 3 ein weitaus günstigeres Ergebnis. In Gruppe 3 entsprachen die Werte rechts, links und beidseits einer nahezu freien Nasenatmung (Abb.21).

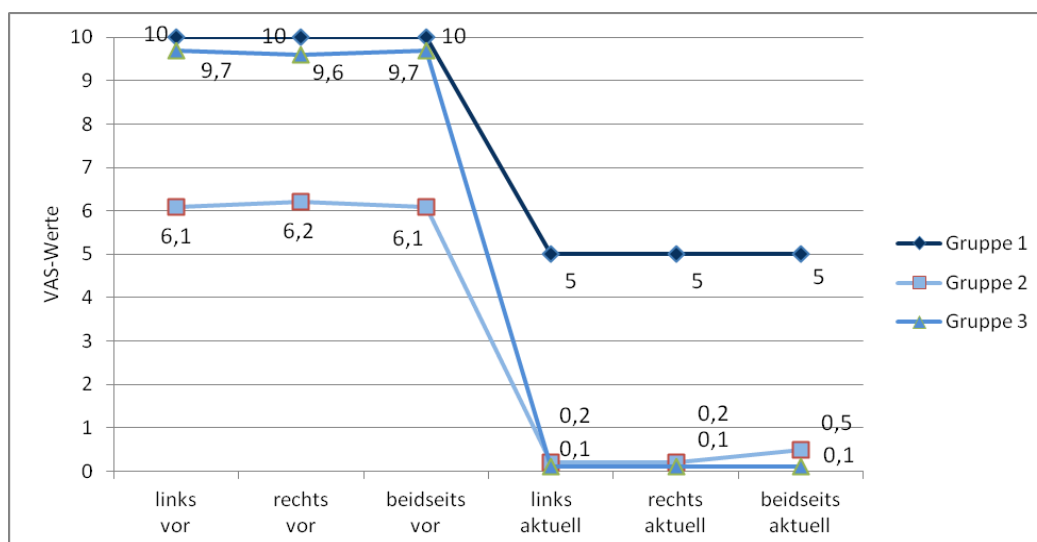


Abb. 21: Nasenatmung vor medizinischer Betreuung (n=13) und aktuell bei Umfrage (n=16) je nach Diagnosegruppe

4.6. Ulmer Lebensqualitäts-Inventar

Das Ulmer Lebensqualitäts-Inventar (ULQIE) wurde von 16 Eltern (13 Mütter und 3 Väter) beantwortet. Wie bereits im Kapitel 3.2.3. erläutert, setzt sich die krankheitsbezogene Lebensqualität bei diesem Test aus fünf Subskalen zusammen, deren Rohwerte auf eine einheitliche 100-Punkte-Skala übertragen und der jeweilige Prozentrang (PR) abgelesen wird. Ein hoher PR entspricht einer hohen Lebensqualität und umgekehrt (GOLDBECK 2006).

Aus den erhaltenen Prozenträngen wurde in jeder Skala der entsprechende Median für die Eltern insgesamt sowie für Mütter und Väter einzeln berechnet (Tab. 17).

	PR-Median			PR-Median der Kontrollgruppe (TERK 2004)	
	Eltern gesamt (n=16)	Mütter (n=13)	Väter (n=3)	Mütter (n=24)	Väter (n=13)
Skala 1 (Leistungsfähigkeit)	66,5	62	91	71	71
Skala 2 (Zufriedenheit mit der familiären Situation)	36	36	75	65	65
Skala 3 (emotionale Belastung)	65,5	62	69	87	87
Skala 4 (Selbstverwirklichung)	50,5	46	72	88	80
Skala 5 (Allgemeinbefinden)	66	54	95	85	85
Gesamtskala	55,5	44	75	85,5	89
Gesundheitszustand	2	2	3		

Tab. 17: Ermittelte PR-Mediane in Patientenkollektiv und Kontrollgruppe (n=16)

Betrachtet man Mütter und Väter gemeinsam (n=16), so zeigt sich der höchste PR-Median mit einem Wert von 66,5 auf Skala 1, welche die Leistungsfähigkeit darstellt. Die zweite Skala beschreibt die Zufriedenheit mit der familiären Situation. Hier wird der niedrigste PR-Median von lediglich 36 ermittelt. Die dritte Skala erfasst die Höhe der emotionalen Belastung der Eltern. Der PR-Median liegt hier bei 65,5. Die vierte Skala bewertet die Möglichkeiten der Eltern zur Selbstverwirklichung. Die Ergebnisse ergeben einen Median von 50,5. Die fünfte Skala charakterisiert das Allgemeinbefinden. Mit einem PR-Median von 66 wird hier das zweithöchste Ergebnis erzielt. Die Gesamtskala liefert den Wert zur zusammenfassenden Beurteilung der familiären Belastung. Die Eltern erreichen einen PR-Median von 55,5.

Zusätzlich bewerteten die Eltern auf einer Skala von 0 (schlecht) bis 4 (ausgezeichnet) ihren Gesundheitszustand. Der Median lag hier bei einem Wert von 2, d.h. „gut“.

Bei getrennter Betrachtung von Müttern und Vätern fällt auf, dass der ermittelte PR-Median der Mütter auf jeder Skala deutlich niedriger ist als der der Väter. Vergleicht man die Angaben der betroffenen Familien mit einer Kontrollgruppe von Eltern gesunder Kinder (TERK 2004), so zeigt sich, dass der PR-Median von Müttern erkrankter Kinder auf allen Skalen deutlich unter dem PR-Median der Mütter der gesunden Kontrollgruppe liegt, was als niedrigere Lebensqualität in allen Bereichen gewertet werden kann (Abb. 22).

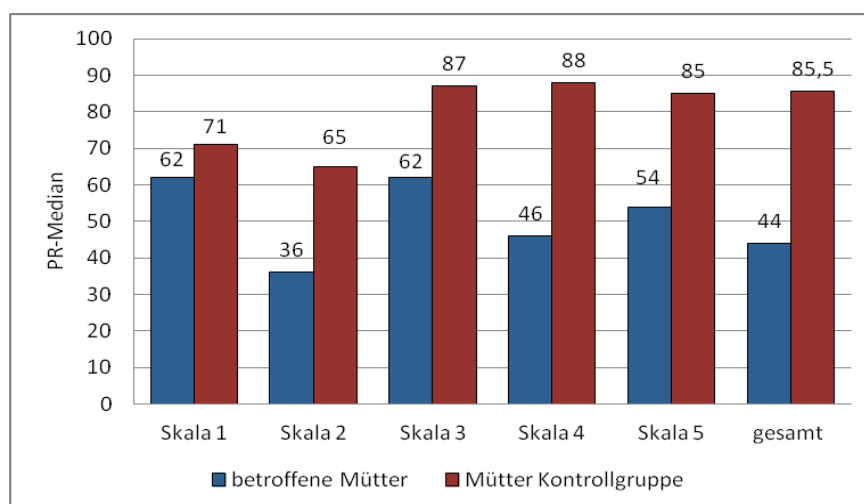


Abb. 22: Betroffene Mütter (n=13) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=24)

Die betroffenen Väter geben im Vergleich zu den Vätern der Kontrollgruppe eine höhere Bewertung auf Skala 1, 2 und 5 an. Dies spricht für eine höhere Leistungsfähigkeit, größere Zufriedenheit mit der familiären Situation und ein besseres Allgemeinbefinden (Abb. 23).

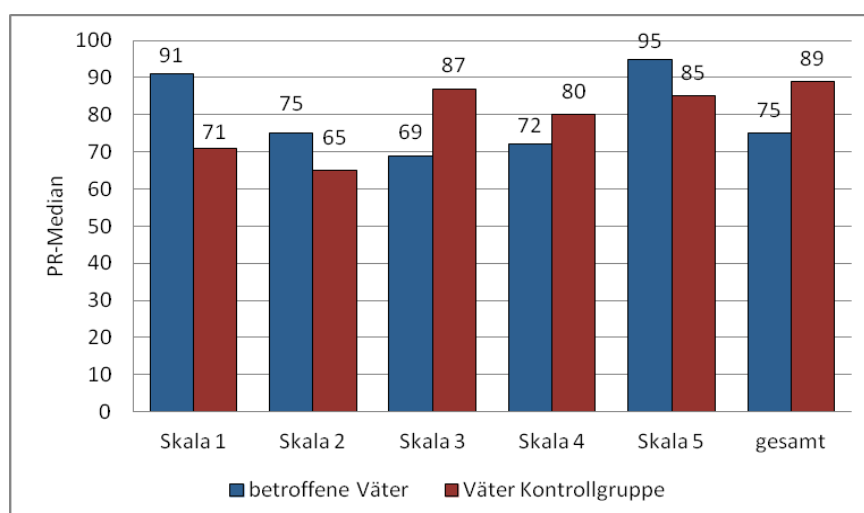


Abb. 23: Betroffene Väter (n=3) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=13)

Unterschiede innerhalb der drei Diagnosegruppen

Vergleicht man die PR-Mediane der Gruppen 1 bis 3 (Abb. 24), so zeigt sich, dass auf allen Skalen der PR-Median in Gruppe 1 unter dem der Gruppe 2 liegt. Hierdurch wird eine höhere Belastung der Familien in Gruppe 1 deutlich. Die Ergebnisse aus Gruppe 3 zeigen im Bereich der Leistungsfähigkeit (Skala 1) einen mit Gruppe 1 identischen PR-Median. Es besteht in dieser Gruppe die größte Unzufriedenheit mit der familiären Situation (Skala 2), die emotionale Belastung (Skala 3) wird jedoch im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen als geringer angegeben. Die Möglichkeit zur Selbstverwirklichung (Skala 4) sowie das Allgemeinbefinden (Skala 5) wird besser als in Gruppe 1, jedoch schlechter als in Gruppe 2 empfunden.

Die Gesamtskala macht deutlich, dass die Lebensqualität in Gruppe 3 zwar höher ist als im Falle der Familien mit CHARGE-Patienten (Gruppe 1), jedoch niedriger eingeschätzt wird als in Gruppe 2. Der aktuelle Gesundheitszustand der Eltern wurde in Gruppe 1 und 3 mit „gut“, in Gruppe 2 mit „gut“ bis „sehr gut“ bewertet.

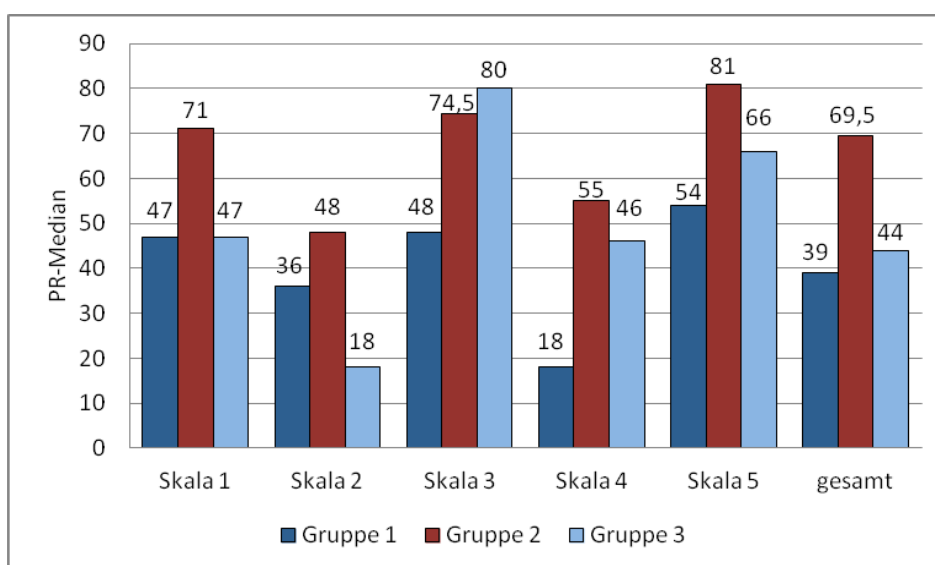


Abb. 24: PR-Mediane der Gruppen 1 bis 3 (n=16)

Unterschiede je nach Geschlecht des Kindes

In Bezug auf das Geschlecht des erkrankten Kindes ergeben sich Unterschiede hinsichtlich der familiären Belastung (Abb. 25). Auf nahezu jeder Skala wird im Falle der weiblichen Patienten ein höherer PR-Median, also eine bessere Einschätzung erreicht, als bei Familien mit erkrankten Jungen. Lediglich Skala 3 stellte eine Ausnahme dar. Das bedeutet, dass die emotionale Belastung bei Mädchen als höher empfunden wird.

Der elterliche Gesundheitszustand wurde im Kollektiv der Mädchen als „sehr gut“ bewertet und bei den männlichen Patienten mit „gut“ angegeben.

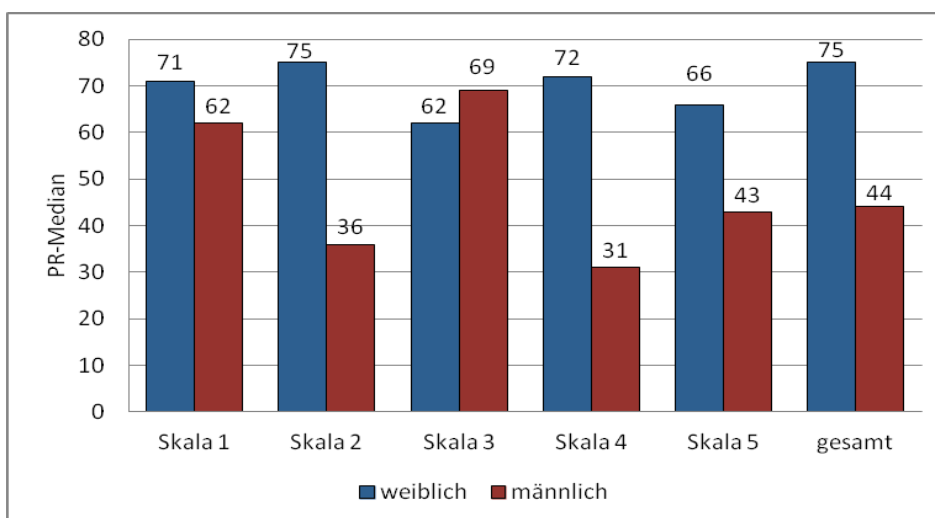


Abb. 25: PR-Mediane je nach Geschlecht (n=16)

Unterschiede je nach Familienstand

Hinsichtlich des Familienstandes der Eltern ergeben sich Unterschiede in der krankheitsbezogenen Lebensqualität (Abb. 26). Die gemeinsam lebenden Eltern erleben eine höhere Leistungsfähigkeit, deutlich größere Zufriedenheit mit der familiären Situation und ein besseres Allgemeinbefinden. Dementsprechend liegt auch der Wert der Gesamtskala über dem getrennt lebender Paare. Die emotionale Belastung (Skala 3) wird bei getrennten Paaren als weniger stark und Möglichkeiten der Selbstverwirklichung (Skala 4) als besser empfunden.

Den Gesundheitszustand der Eltern schätzten zusammen lebende Paare als „gut“ bis „sehr gut“ ein. Im Falle der getrennten Familien wurde er mit „gut“ bewertet.

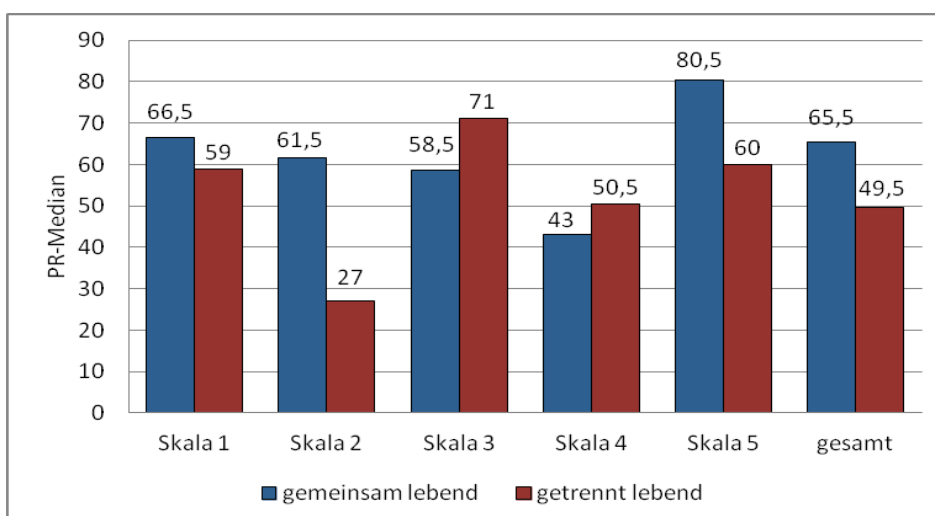


Abb. 26: PR-Mediane je nach Familienstand (n=16)

4.7. Denver Entwicklungsskalen

Der Denver Entwicklungstest konnte bei 12 Kindern im Alter von 11 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt werden.

In den vier Kategorien „sozialer Kontakt“, „Feinmotorik-Adaptation“, „Sprache“ und „Grobmotorik“ wurden auffällige Kinder erfasst und Entwicklungsverzögerungen festgestellt. Wie in Kapitel 3.2.4. ausführlich beschrieben, wurden die auffälligen Ergebnisse (d.h. mindestens zwei grenzwertige Ergebnisse und/oder eine oder mehrere Verzögerungen) als „Entwicklungsrückstand“ definiert. Von einer „altersentsprechenden Entwicklung“ konnte bei unauffälligen Testergebnissen (d.h. maximal ein grenzwertiges Ergebnis und keine Verzögerung) gesprochen werden (ESSER und PETERMANN 2010).

Entwicklungsunterschiede in den drei Diagnosegruppen

	Entwicklungsrückstand				altersentsprechende Entwicklung			
	Gr. 1 (n=1)	Gr. 2 (n=8)	Gr. 3 (n=3)	gesamt (n=12)	Gr. 1 (n=1)	Gr. 2 (n=8)	Gr. 3 (n=3)	gesamt (n=12)
sozialer Kontakt	1	2	1	4	0	6	2	8
Feinmotorik-Adaptation	1	3	1	5	0	5	2	7
Sprache	1	3	0	4	0	5	3	8
Grobmotorik	1	3	1	5	0	5	2	7

Tab. 18: Entwicklungsstand in den Gruppen 1 bis 3 (n=12)

Anmerkungen: Gr.=Gruppe

In jeder Kategorie lag die Mehrheit der Patienten im Normbereich (Tab. 18).

In der Kategorie „sozialer Kontakt“ und „Sprache“ wurde bei je acht Kindern eine altersentsprechende Entwicklung festgestellt, vier Patienten zeigten einen Entwicklungsrückstand. Etwas weniger günstig schnitt der Bereich Feinmotorik-Adaptation und Grobmotorik ab. Hier bestand bei sieben Kindern eine altersentsprechende Entwicklung, fünf Patienten lagen in Ihrer Entwicklung unter dem Altersdurchschnitt.

Innerhalb der Diagnosegruppen zeigten sich deutliche Entwicklungsunterschiede. Das untersuchte Kind aus Gruppe 1 war in seiner Entwicklung in allen vier Bereichen verzögert und schnitt somit am schlechtesten ab. Die besten Ergebnisse wurden in Gruppe 3 erreicht. Lediglich ein Patient zeigte ein nicht altersgerechtes Verhalten in den Kategorien „sozialer

Kontakt“, „Feinmotorik-Adaptation“ und „Grobmotorik“. In Gruppe 2 konnte in jedem Bereich bei der Mehrheit der Kinder eine altersentsprechende Entwicklung ermittelt werden. In der Kategorie „sozialer Kontakt“ lag bei zwei Kindern ein Entwicklungsrückstand vor. In den anderen Bereichen trat bei jeweils drei Patienten ein Defizit auf.

Entwicklungsunterschiede zwischen den Geschlechtern

	Entwicklungsrückstand			altersentsprechende Entwicklung		
	Mädchen (n=6)	Jungen (n=6)	gesamt (n=12)	Mädchen (n=6)	Jungen (n=6)	gesamt (n=12)
sozialer Kontakt	1	3	4	5	3	8
Feinmotorik-Adaptation	2	3	5	4	3	7
Sprache	2	2	4	4	4	8
Grobmotorik	1	4	5	5	2	7

Tab. 19: Entwicklungsstand von Mädchen und Jungen (n=12)

Vergleicht man die erhaltenen Ergebnisse bezüglich des Geschlechts, finden sich folgende Unterschiede (Tab. 19): Die untersuchten Mädchen lagen in ihrer Entwicklung überwiegend im Normbereich. Demgegenüber fiel bei der Hälfte der Jungen eine Entwicklungsretardierung auf. Im Vergleich zeigte also das weibliche Geschlecht einen besseren Entwicklungsstand als die männlichen Patienten.

4.8. Five to Fifteen-Fragebogen

Der Five to Fifteen- (FTF-) Entwicklungsfragebogen wurde in vier Fällen von den Eltern beantwortet. Hier handelte es sich um Patienten, die älter als fünf Jahre waren und deshalb nicht mittels Denver-Entwicklungstest untersucht werden konnten. Drei der vier Patienten waren Jungen, eines ein Mädchen. Zwei Kinder gehörten Diagnosegruppe 1, zwei Gruppe 2 an.

Auswertung des FTF-Fragebogens

Von den Eltern wurden die Fähigkeiten ihres Kindes in den Kategorien Motorik, Exekutiv-Funktionen, Wahrnehmung, Gedächtnis, Sprache, Lernen, soziale Fertigkeiten und emotionale Verhaltensprobleme beurteilt. Aus den erhaltenen Angaben wurde der Mittelwert jeder Kategorie berechnet und, wie bereits in Kapitel 3.2.5. beschrieben, mit einer Normgruppe (n=854) (KADESJÖ et al. 2004) verglichen. Je höher der Mittelwert, desto ausgeprägter die Behinderungen und Verhaltensauffälligkeiten (TRILLINGSGAARD et al. 2004). Des Weiteren wurde die Standardabweichung (SD) der einzelnen Kategorien bestimmt. Auch hier bildete die Kontrollgruppe von KADESJÖ et al. (2004) die Vergleichsgrundlage.

a) Mittelwerte der Patienten und der schwedischen Normgruppe

Beide Patienten der Diagnosegruppe 1 liegen in allen Kategorien mit Ihren Mittelwerten über denen der Normgruppe, was für eine Entwicklungsverzögerung spricht (Abb. 27). Die Mittelwerte liegen auch deutlich über den Ergebnissen aus Gruppe 2 (Abb. 28). Dies belegt eine stärkere Ausprägung der Verhaltensauffälligkeiten in Gruppe 1.

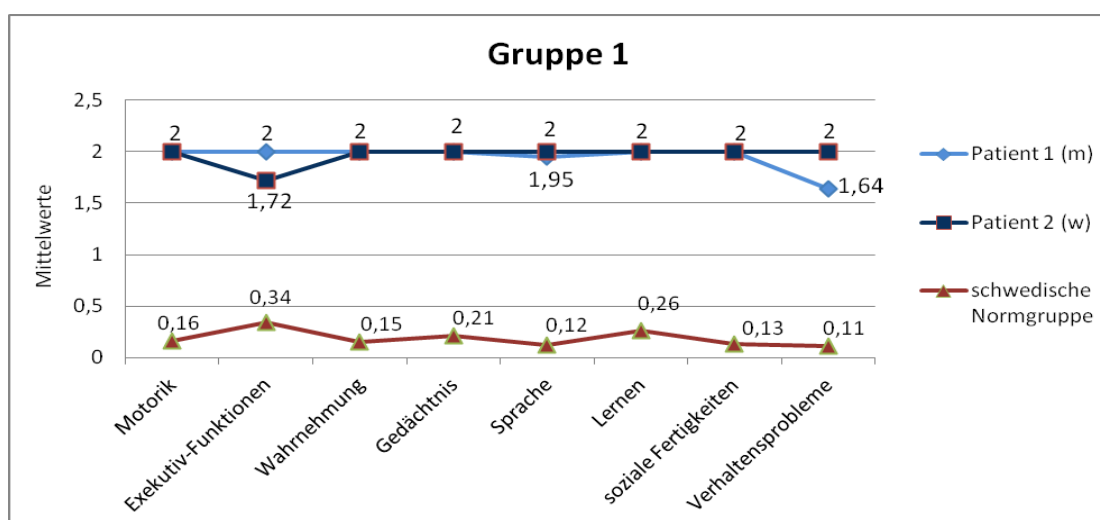


Abb. 27: Ergebnisse der Diagnosegruppe 1 (n=2) im Vergleich zur Normgruppe (n=854)

Anmerkungen: m=männlich, w=weiblich

Patient drei aus Diagnosegruppe 2 lag in nahezu allen Bereichen mit den Mittelwerten über der Vergleichsgruppe (Abb. 28). Demgegenüber zeigte Patient vier aus der gleichen Gruppe überwiegend Werte unter denen der Kontrollgruppe. Daraus kann abgeleitet werden, dass Patient vier einen deutlich besseren Entwicklungsstand als Patient drei aufweist und mit seiner Entwicklung nahezu vollständig im Normbereich liegt.

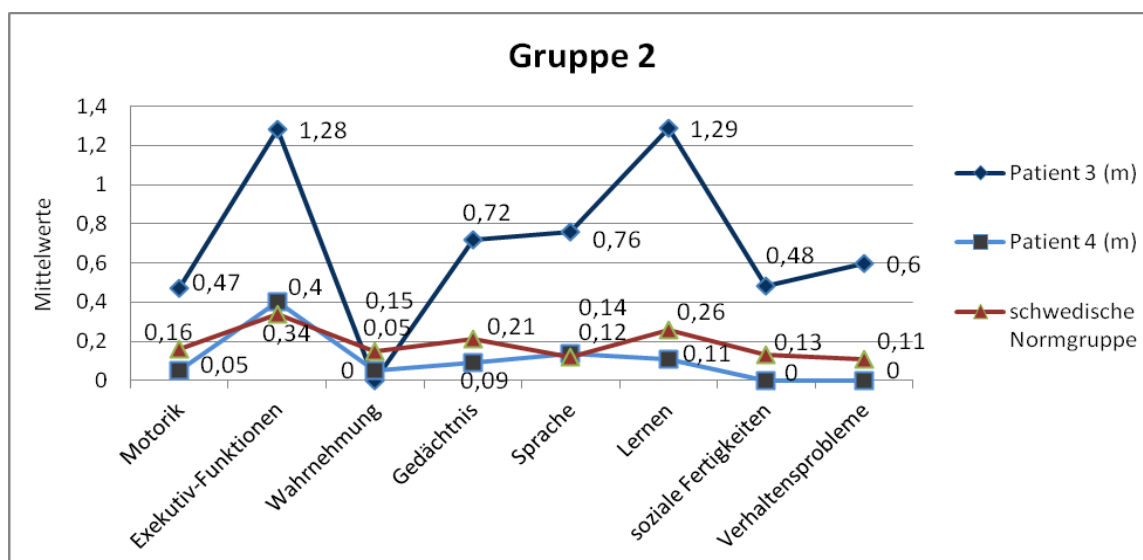


Abb. 28: Ergebnisse der Diagnosegruppe 2 (n=2) im Vergleich zur Normgruppe (n=854)
Anmerkungen: m=männlich

b) Standardabweichungen

		Normbereich (0 - 2 SD)		Entwicklungsverzögerung (> 2 SD)	
		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 1	Gruppe 2
Motorik	(n=4)	0	2	2	0
Exekutiv-Funktionen	(n=4)	0	1	2	1
Wahrnehmung	(n=4)	0	2	2	0
Gedächtnis	(n=4)	0	2	2	0
Sprache	(n=4)	0	1	2	1
Lernen	(n=4)	0	1	2	1
soziale Fertigkeiten	(n=4)	0	2	2	0
Verhaltensprobleme	(n=4)	0	1	2	1
gesamt		0	12	16	4

Tab. 20: Entwicklungsstand in den Diagnosegruppen (n=4)
Anmerkungen: SD=Standardabweichungen

Bei Betrachtung der einzelnen Kategorien (Tab. 20) fanden sich in den Bereichen Motorik, Wahrnehmung, Gedächtnis und soziale Fertigkeiten bei je zwei Kindern Werte im Normbereich, die anderen zwei Patienten zeigten eine Entwicklungsverzögerung. In den Bereichen Exekutiv-Funktionen, Sprache, Lernen und emotionale Verhaltensprobleme lag lediglich ein Kind im Normbereich, bei den anderen drei Patienten wurde eine SD größer zwei festgestellt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Werte im Normbereich 12-mal auftraten und ausschließlich von Patienten aus Gruppe 2 erreicht wurden. Demgegenüber musste 20-mal eine Entwicklungsverzögerung festgestellt werden, wovon 16-mal Gruppe 1 und 4-mal Gruppe 2 betroffen war. Die beiden Patienten der Gruppe 1 zeigten demnach in allen Kategorien eine SD größer zwei. In Gruppe 2 war lediglich ein Kind in vier verschiedenen Kategorien entwicklungsretardiert. Dieses Ergebnis macht deutlich, dass Entwicklungsverzögerungen insgesamt häufiger auftraten als altersentsprechende Funktionen. Alle Patienten aus Gruppe 1 wiesen eine Entwicklungsverzögerung auf, wohingegen in Gruppe 2 die Werte im Normbereich dominierten.

Die Möglichkeit, im Fragebogen einen freien Kommentar zu den Fähigkeiten des Kindes zu geben, wurde von den Eltern der beiden Kinder aus Gruppe 1 genutzt. In beiden Fällen wurde in der Kategorie „Sprache“ angegeben, dass die Fähigkeit zu sprechen nicht vorhanden sei. Bei Patient drei beschrieb die Mutter im Bereich „Motorik“, dass das Kind den Löffel allein halte und zum Mund führen könne. In der Kategorie „Exekutiv-Funktionen“ merkte sie an, dass ihr Sohn nur für kurze Zeit fähig sei, sich auf eine Sache zu konzentrieren.

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit analysiert Patienten, die von 1997 bis 2007 an der Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Leipzig AöR mit einer Choanalatresie/-stenose behandelt wurden. Ziel war es, bereits vorliegende Patientendaten zu sichten und mit der aktuellen Literatur zu vergleichen. Darüber hinaus wurden die Patienten erneut kontaktiert. Es wurde der weitere Verlauf sowie die kindliche Entwicklung und familiäre Lebensqualität ermittelt.

Retrospektive Daten wurden bei 25 Patienten anhand der Patientenakten erhoben. In den meisten Fällen lag eine gute Dokumentation vor. Einige Angaben konnten jedoch aufgrund unvollständiger Aufzeichnungen nicht eruiert werden. Diese Problematik lässt sich in retrospektiven Studien nicht vollständig vermeiden. Um in Zukunft eine vollständigere Datenerhebung und dadurch repräsentativere Aussagen zu erhalten, wäre eine prospektive Untersuchung dieser seltenen Fehlbildung wünschenswert. In der vorliegenden Untersuchung konnten lediglich bei 16 der 25 Patienten prospektive Daten ermittelt werden, da zwei Familien die Studienteilnahme ablehnten, drei Familien nicht auffindbar und vier Kinder bereits verstorben waren.

Im Vergleich mit der Literatur muss berücksichtigt werden, dass häufig andere Einschlusskriterien, wie z.B. Betrachtungen lediglich zu Choanalatresien, vorliegen. Außerdem werden Therapie und Nachsorge sehr unterschiedlich beschrieben, so dass eine direkte Gegenüberstellung schwierig ist.

Studien, die sich mit der Choanalatresie/-stenose bzw. mit dem CHARGE-Syndrom auseinandersetzen, haben grundsätzlich das Problem der kleinen Fallzahl. So können auch in dieser Dissertation aufgrund der beschränkten Patientenzahl keine statistisch aussagefähigen Analysen durchgeführt werden. Wie schon WULFFAERT et al. (2009) feststellen, wäre es hilfreich, wenn eine Kooperation zwischen Wissenschaftlern weltweit bestünde, um eine große Anzahl an Kindern zu sammeln. Auf diese Weise könnten statistisch aussagekräftige Ergebnisse zusammengetragen werden.

5.1. Patientenkollektiv

Die untersuchte Patientengruppe bestand aus 11 Mädchen (44%) und 14 Jungen (56%) deutscher Nationalität im Alter von 3 Wochen bis 19 Jahren. In der Literatur überwiegt im Falle einer Choanalatresie/-stenose eher der Anteil weiblicher Patienten (SAMADI et al. 2003). Auch liegen Studien vor, die keine Geschlechtsunterschiede beschreiben (KIM et al. 2011).

Die Choanalatresie/-stenose ist eine seltene angeborene Fehlbildung, die häufig in Kombination mit anderen Malformationen auftritt. Um Symptome, Therapie und Verlauf besser miteinander vergleichen zu können, wurde eine Einteilung der Grunderkrankungen in die folgenden drei Diagnosegruppen gewählt:

Gruppe 1: Choanalatresie/-stenose mit CHARGE-Syndrom

Gruppe 2: Choanalatresie/-stenose mit einer oder mehreren sonstigen Fehlbildungen

Gruppe 3: Choanalatresie/-stenose allein, ohne weitere Fehlbildungen

Die erste Gruppe war mit sechs Kindern (24%) vertreten. 14 Kinder (56%) konnten Gruppe 2 zugeordnet werden. Bei fünf Patienten (20%) trat die Choanalatresie/-stenose isoliert auf. Dieses Ergebnis entspricht der Studie von BURROW et al. (2009), in der eine ähnliche Gruppenverteilung ermittelt wird.

Die Mortalität im untersuchten Patientengut zum Zeitpunkt der Datenerhebung betrug 16% (n=4). Zwei der vier verstorbenen Kinder gehörten Gruppe 1 an. Beide verstarben innerhalb der ersten drei Lebensmonate. Dies entspricht den Aussagen der Literatur, dass bei CHARGE-Kindern die höchste Mortalitätsrate im ersten Lebensjahr besteht (ZENTNER et al. 2010). Beide Kinder litten an Atem- und Schluckstörungen. Dabei handelt es sich um zwei von vier Hauptrisikofaktoren, die BERGMAN et al. (2010) beschreiben. Die beiden anderen Hauptrisikofaktoren, Aspiration und gastroösophagealer Reflux (GÖR), wurden nicht dokumentiert. Alle vier verstorbenen Patienten wiesen eine Kombination aus Choanalatresie/-stenose und Herzdefekt auf. Laut den Aussagen von ZENTNER et al. (2010) ist die Mortalitätsrate bei diesen Kindern am höchsten.

Die Lebenserwartung kann verbessert werden, wenn eine Zusammenarbeit zwischen den chirurgischen Teams besteht und die Anzahl der Operationen und damit auch die Zahl der Anästhesien minimiert wird (BLAKE et al. 2009).

5.2. Epidemiologische Daten

5.2.1. Pränatalperiode

In der Pränatalperiode wurden besondere mütterliche Lebensgewohnheiten und/oder Komplikationen und/oder pathologische Befunde in 18 Fällen beobachtet.

Sieben Frauen gaben Nikotinkonsum während der Schwangerschaft an. Bei Betrachtung der Komplikationen stellten sich eine drohende Frühgeburt und vorzeitige Wehen als führend heraus. Studien, die einen Zusammenhang zwischen Nikotinabusus bzw. drohender Frühgeburtlichkeit und einer Choanalatresie/-stenose beschreiben, konnten nicht gefunden werden. Im Falle eines CHARGE-Kindes nahm die Mutter während des ersten Trimenons Antiepileptika ein. Eine Beziehung zwischen Antiepileptikaeinnahme und CHARGE-Syndrom ist in der Literatur nicht beschrieben. Bekannt ist jedoch eine Korrelation zwischen der Einnahme von Thionamiden während der Schwangerschaft bei mütterlicher Hyperthyreose und dem Auftreten von Choanalatresien und Kolobomen beim Kind. Tritt eine Choanalatresie auf, ist deshalb eine vollständige Medikamentenanamnese der Mutter sowie die Suche nach weiteren kindlichen Fehlbildungen unerlässlich (CORRALES und KOLTAI 2009, KOSAKI 2011).

Bei Ermittlung der pathologischen Befunde erwies sich das Polyhydramnion als führend. Es wurde bei vier Patienten beobachtet. Drei dieser Kinder litten an einem CHARGE-Syndrom. So trat also bei der Hälfte der CHARGE-Patienten ein Polyhydramnion während der Schwangerschaft auf. Dieser Zusammenhang wurde bereits in früheren Studien beschrieben und ist auf die schon intrauterin auftretenden Schluckstörungen des Kindes zurückzuführen (HALL 1979, BLAKE und PRASAD 2006).

5.2.2. Geburt

Im Hinblick auf das Gestationsalter konnte gezeigt werden, dass der überwiegende Teil der Kinder am Termin geboren wurde. Dies traf auch in der Gruppe der CHARGE-Kinder zu und bestätigt die Studienergebnisse von HALL (1979), der ein durchschnittliches Gestationsalter von 38 Schwangerschaftswochen nachweist. In Gruppe 2 hingegen traten Früh- und Termingeburten in einem Verhältnis von 1:1 auf.

Die Untersuchung des mütterlichen Alters bei Geburt sowie des Entbindungsmodus ergaben keine Auffälligkeiten. In der Literatur waren diesbezüglich keine konkreten Angaben zu finden.

5.2.3. Postnatale Adaptation

Zur Beurteilung der postnatalen Adaptation wird bei Neugeborenen der APGAR-Score erhoben. Es muss darauf hingewiesen werden, dass der APGAR in gewissem Maße der subjektiven Einschätzung des Pädiaters unterliegt. Wie zu erwarten, passten sich Kinder mit einem CHARGE-Syndrom aufgrund ihrer vielfältigen Funktionsstörungen schlechter an als Patienten der Gruppe 2. Ein Vergleich mit Gruppe 3 kann an dieser Stelle nicht erfolgen, da nur bei einem dieser Kinder APGAR-Werte dokumentiert wurden.

Die größte Schwierigkeit bereitete die postnatale Nasenatmung aufgrund der bi- oder unilateral vorkommenden Choanalatresien/-stenosen. Probleme wurden bei 84% der Kinder (n=21) berichtet. Bei 14 Kindern (56%) fand sich eine behinderte Nasenatmung, in sieben Fällen (28%) war sie überhaupt nicht möglich. Erwartungsgemäß zeigten die Patienten aus Gruppe 1 die schwersten Symptome. Des Weiteren wurden pulmonale Auffälligkeiten wie fehlende Eigenatmung, Dys- oder Apnoen bei 72% der Kinder (n=18) dokumentiert. Besonders betroffen waren auch hier die CHARGE-Patienten. Bereits HALL beschreibt 1979, dass alle CHARGE-Kinder in der Neonatalperiode unter Atemstörungen leiden. Weniger häufig (n=10) traten kardiale Besonderheiten wie z.B. Herzgeräusche auf, die lediglich in Gruppe 1 und 2 zu finden waren.

5.2.4. Häufigkeit und Lokalisation der Choanalatresie/-stenose

In der vorliegenden Studie trat 14-mal eine Choanalatresie (56%) und 13-mal (52%) eine Choanalstenose auf. Im Vergleich dazu wird in der Literatur die Anzahl der Atresien mit 75,2% und der Stenosen mit 23,3% beschrieben (BURROW et al. 2009). Über die Beschaffenheit der Atresien kann keine Aussage getroffen werden, da diesbezüglich zur Hälfte der Fälle Angaben in den Akten fehlen. In der Literatur wird überwiegend eine Mischform aus knöchernen und membranösen Anteilen beschrieben (KIM et al. 2011).

Choanalatresien/-stenosen traten in den meisten Fällen bilateral auf. Die Sichtung der Literatur ergibt diesbezüglich unterschiedliche Ergebnisse. Entsprechend unserer Resultate beschreiben FRIEDMAN et al. (2000) eine Mehrheit von Patienten mit bilateraler Atresie/Stenose. SAMADI et al. (2003) sowie BURROW et al. (2009) erheben ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen uni- und bilateralen Choanalatresien/-stenosen. Demgegenüber ermitteln Teissier et al. (2008) eine Verteilung zwischen uni- und bilateral von 2:1. Bei allen sechs Patienten der Diagnosegruppe 1 lag eine bilaterale Choanalatresie/-stenose vor. In Gruppe 2 und 3 traten sowohl bi- als auch unilaterale auf. Dies unterstützt die Erkenntnisse von CONIGLIO et al. (1988) und SCHRAFF et al.

(2006), die bei CHARGE-Kindern ein häufigeres Vorkommen von bilateralen Choanalatresien/-stenosen nachweisen als bei Kindern ohne CHARGE-Syndrom. Außerdem sei zu erwähnen, dass in der 2. Gruppe die bilateralen, in der 3. Gruppe die unilateralen Atresien/Stenosen überwogen. Diese Aussagen stimmen mit BURROW et al. (2009) und KIM et al. (2011) überein, die feststellen, dass unilaterale Choanalatresien/-stenosen häufig als isolierte Fehlbildung auftreten, demgegenüber bilaterale meist mit zusätzlichen Malformationen einhergehen.

5.2.5. Assoziierte Diagnosen

Zusätzlich zur bestehenden Choanalatresie/-stenose traten eine Vielzahl weiterer Grunderkrankungen und Auffälligkeiten bei insgesamt 20 Kindern (80%) auf (Anhang 1). Diese Prozentzahl ist höher als in den meisten Studien. Doch auch in der Literatur fallen große Spannweiten auf. SAMADI et al. (2003) beschreiben begleitende medizinische Probleme bei 25% der Kinder. VAN DEN ABEELE et al. (2002) geben bei 40% der Patienten eine Assoziation mit weiteren Erkrankungen an. HAVEL et al. (2010) haben eine Rate von 73% zu verzeichnen.

In der Literatur wird ein Auftreten von Kraniosynostosen, Treacher-Collins-, VATER- und Down-Syndrom beschrieben (SAMADI et al. 2003, BURROW et al. 2009, SCHMIDT et al. 2010). Dies bestätigte sich auch in dem hier untersuchten Patientengut. Assoziierte Syndrome traten bei 12 Kindern (48%) auf. Am häufigsten war das CHARGE-Syndrom mit sechs Fällen vertreten. Es fanden sich außerdem die VATER-Assoziation, das Crouzon-, Hanhart-, DiGeorge-, Léri-Weill- und Chondrodysplasia-punctata-Syndrom. Aufgrund der Überschneidung und großen Variabilität von phänotypischen Merkmalen ist die Differenzierung zwischen einem CHARGE-, DiGeorge- oder Kallmann Syndrom klinisch häufig schwierig. Im Zweifel sollte eine genetische Analyse durchgeführt werden (JAIN et al. 2011).

Die häufigsten identifizierten Anomalien umfassten Fehlbildungen von Kopf und Hals (100%) sowie statomotorische und/oder mentale Retardierungen (60%), gefolgt von Auffälligkeiten im Bereich von Auge (44%), Ohr (52%), Respirationstrakt (40%), Herz (48%) und Extremitäten (44%). Neurologische Auffälligkeiten wurden lediglich bei sieben Patienten (28%) beobachtet. In anderen Studien stehen Fehlbildungen des zentralen Nervensystems und der Atemwege sowie Entwicklungsverzögerung an erster Stelle, gefolgt von kardialen und gastrointestinalen Fehlbildungen (HAVEL et al. 2010). BURROW et al. (2009) geben als häufigste assoziierte Anomalien Auffälligkeiten des Respirationstraktes, mentale sowie statomotorische Retardierung und Hirnmalformationen, gefolgt von kongenitalen Herzfehlern an.

Aufgrund dieser Vielfalt an begleitenden Anomalien betonen HAVEL et al. (2010) die Notwendigkeit einer intensiven Diagnostik zum Ausschluss weiterer kongenitaler Malformationen bei Kindern mit Choanalatresie/-stenose, vor allem bei beidseitiger Fehlbildung.

5.2.6. Detaillierte Betrachtung der Patienten mit CHARGE-Syndrom

Ein CHARGE-Syndrom wurde bei sechs Kindern (24%) im untersuchten Patientengut klinisch festgestellt. Im Vergleich dazu rangieren die Literaturangaben für eine Assoziation des CHARGE-Syndroms bei Kindern mit Choanalatresie/-stenose zwischen 11% (TEISSIER et al. 2008) und 30% (CORRALES und KOLTAI 2009). Gegenüberstellungen von Studien werden allerdings durch die verschiedenen existierenden Definitionen des CHARGE-Syndroms erschwert. Die in der vorliegenden Analyse beschriebenen sechs Kinder wiesen alle laut VERLOES (2005) die entsprechenden Merkmale eines CHARGE-Syndroms auf. Legt man die Definitionen von PAGON et al. (1981) bzw. BLAKE et al. (1998) zugrunde, so trifft dies nur auf je fünf Patienten zu (Kapitel 4.2.6.). Im eigenen Krankengut fanden alle Patienten mit Choanalatresie/-stenose und einem in den Akten dokumentierten CHARGE-Syndrom Berücksichtigung.

In der vorliegenden Untersuchung wurde keine Prädominanz für eines der Geschlechter gefunden (3 Mädchen : 3 Jungen). In einigen Analysen dominiert das männliche Geschlecht (SCHRAFF et al. 2006), in anderen das weibliche (TELLIER et al. 1998). Wieder andere Erhebungen bestätigen ein recht ausgeglichenes Verhältnis (BLAKE et al. 2005).

Wie bereits andere Autoren erwähnen (BLAKE et al. 2005, WULFFAERT et al. 2009) fällt es schwer, den typischen CHARGE-Patienten zu beschreiben, da die Charakteristika stark variieren. Auch die hier untersuchten CHARGE-Kinder wiesen ein heterogenes Bild physischer Störungen und Verhaltensauffälligkeiten auf (Tab. 12, Anhang 1 und 2). Die Betrachtung der Haupt- und Nebenkriterien ergab Folgendes:

Im eigenen Krankengut trat bei allen CHARGE-Patienten eine beidseitige **Choanalatresie/-stenose** auf. Der Literaturvergleich zeigt allerdings niedrigere Häufigkeiten von Choanalfehlbildungen bei CHARGE-Kindern (35-60%). Identisch zu unseren Ergebnissen ist die häufige bilaterale Ausprägung. (BLAKE et al. 1998, SANLAVILLE und VERLOES 2007).

Ebenfalls zu 100% wurden **Ohranomalien** beobachtet. Diese Inzidenz wird auch in der Literatur bestätigt (TELLIER et al. 1998, BLAKE und PRASAD 2006). Am häufigsten fanden sich Deformitäten des äußeren Ohres, aber auch eine Hörminderung bestand bei zwei Patienten. Um die normale Sprachentwicklung zu unterstützen, sollten Hörgeräte bereits innerhalb der ersten sechs Lebensmonate verordnet werden (SEARLE et al. 2005).

Keinerlei Angaben wurden in den Akten zur **Beschaffenheit der Bogengänge** gemacht. Dies muss kritisch betrachtet werden, da Hypo- bzw. Aplasien der Bogengänge in über 80% der CHARGE-Patienten vorkommen und von VERLOES (2005) zu den Hauptkriterien des CHARGE-Syndroms gezählt werden.

Weiterhin zeigte sich in Übereinstimmung mit der Literatur (BLAKE et al. 1998) eine **statomotorische und/oder mentale Retardierung** von 100%. RAQBI (2003) stellt fest, dass schwere medizinische Probleme in der Neonatalperiode zwar zu einer Verzögerung im Erreichen der Meilensteine der kindlichen Entwicklung führen, jedoch nicht das intellektuelle Outcome beeinflussen. Er weist nach, dass ein schlechtes Sehvermögen, ein Mikrozephalus und Hirnmalformationen die drei Parameter sind, die ein schlechtes intellektuelles Outcome vorhersagen.

Bei CHARGE-Patienten fällt es schwer, den Grad der mentalen Retardierung korrekt einzuschätzen. Wie schon in Kapitel 2.2.6.1. beschrieben, wird die Intelligenz oft geringer bewertet als sie in Wirklichkeit ist (HARTSHORNE et al. 2005). Kinder mit einem CHARGE-Syndrom leiden an Mehrfachbehinderungen der Sinnesorgane. Dies wirkt sich äußerst negativ auf ihre Entwicklung aus. Sie haben nicht nur Probleme beim Sehen und Hören, sondern leiden auch an Störungen des Gleichgewichts-, Tast-, Temperatur-, Schmerz- und Geruchssinnes. Daraus resultierend weisen die Kinder besondere Verhaltensweisen auf, die häufig missinterpretiert werden bzw. sogar zu Fehldiagnosen wie Autismus und Psychose führen (BROWN 2005, SOURIAU et al. 2005). Solche Verhaltensauffälligkeiten sind beispielsweise Tics, zwanghaftes und selbstverletzendes Verhalten, Schlaf- und Angststörungen, leichte Reizbarkeit und Aggressivität, Aufmerksamkeitsstörungen, Hyperaktivität und Störungen des autistischen Formenkreises. (BLAKE et al. 2005, JOHANSSON et al. 2006).

Ein therapeutischer Ansatz, der diese besonderen Verhaltensweisen akzeptiert und sie nutzt, um weitere Fähigkeiten zu erarbeiten, ist wesentlich erfolgreicher als der Versuch, sie zu beseitigen und durch „normales“ Verhalten zu ersetzen (BROWN 2005).

Des Weiteren traten bei allen sechs CHARGE-Patienten **Gesichtsdysmorphien** (z.B. atypische Nasenformen, fliehende Stirn, flaches Philtrum, intraorale Synechie, hoher Gaumen, Retrogenie, Prognathie) auf. BLAKE et al. (1998) beschreiben eine Häufigkeit von 70-80%.

In der vorliegenden Untersuchung wurden bei fünf von sechs (83%) CHARGE-Kindern **Extremitätenanomalien** diagnostiziert. Dies liegt deutlich über den Ergebnissen von SANLAVILLE und VERLOES (2007), die eine Inzidenz von 37% angeben.

Kardiovaskuläre Malformationen wurden bei vier von sechs CHARGE-Patienten (66%) beschrieben. BLAKE und PRASAD (2006) geben eine Häufigkeit von 75-80% an, während SANLAVILLE und VERLOES (2007) von 50-80% sprechen. Ähnlich den Studienergebnissen von LALANI et al. (2006) fielen auch in unserem Patientengut ein unterbrochener Aortenbogen, ein Double outlet right ventricle, eine Pulmonalstenose, eine Arteria lusoria dextra, eine bikusbide Aortenklappe sowie ein persistierender Ductus arteriosus Botalli auf. Außerdem wurden ein persistierendes Foramen ovale sowie ein Atrium- und Ventrikelseptumdefekt festgestellt.

Mit einer Inzidenz von 66% (n=4) ist die Rate der ermittelten **Hirnnervendysfunktionen** vergleichsweise niedrig. Während BLAKE et al. (1998) eine Häufigkeit von 70-90% angeben, weisen CHALOUHI et al. (2005) sogar eine Hirnnervendysfunktion von 100% nach. Sie belegen eine Störung des Tractus olfactorius bei allen untersuchten CHARGE-Kindern, was sich in einer Hyp- bzw. Anosmie zeigt. In der vorliegenden Studie wurde bei keinem Patienten aus Gruppe 1 von einer Hyp- oder Anosmie in den Akten berichtet. Lediglich ein Kind fiel mit einer Hyposmie im Rahmen der klinischen Nachuntersuchung auf. Ursache dafür ist möglicherweise eine unzureichende Prüfung des Geruchssinnes. Fazialisparesen werden in der Literatur mit einer Häufigkeit von 50-90% beschrieben (SANLAVILLE und VERLOES 2007). Im Falle der hier untersuchten CHARGE-Patienten wurden diese bei 33% (n=2) der Kinder beobachtet. Schluckstörungen traten bei der Hälfte (n=3) der CHARGE-Kinder auf. Sie werden in der Literatur mit einer Inzidenz von 80% angegeben. Die Gefahr von Schluckstörungen ist das

daraus resultierende erhöhte Aspirationsrisiko, welches mit einer erhöhten Mortalitätsrate einhergeht. Deshalb sollte die Einschätzung der Schluckfähigkeit Teil der Standard-Hals-Nasen-Ohren-Untersuchung sein und Störungen des Schluckvorganges unverzüglich mittels Physiotherapie, Gastrostomie, Antireflux-Medikamenten oder Fundoplicatio behandelt werden (BLAKE et al. 1990, WHITE et al. 2005, BERGMAN et al. 2010).

Die Hälfte der CHARGE-Patienten (n=3) litt an einem **Kolobom** bzw. Anophthalmus. BLAKE et al. (1998) wie auch SANLAVILLE und VERLOES (2007) beschreiben eine höhere Inzidenz von 80-90% bzw. 75-90%. Es muss angemerkt werden, dass nicht in jedem Fall eine augenärztliche Untersuchung dokumentiert wurde. Möglicherweise könnten also Kolobome ohne Irisdefekt, wo keine Untersuchung durch einen Augenarzt stattfand, übersehen worden sein und die Anzahl ist evtl. falsch niedrig. Es muss daher darauf hingewiesen werden, dass eine augenärztliche Vorstellung bei CHARGE-Patienten unerlässlich ist.

Ebenfalls bei 50% (n=3) der CHARGE-Kinder fielen **Genitalanomalien** im Sinne einer Genitalhypoplasie, eines Maldescensus testis sowie einer Hypospadias auf. Dies entspricht der Studie von SANLAVILLE und VERLOES (2007), die Genitalanomalien mit einer Häufigkeit von 50-70% angeben.

Weitere 50% (n=3) wiesen **Anomalien des Harntraktes**, wie z.B. eine Harnstauungs- oder Doppelniere, eine Nierenhypoplasie, Ureterozele oder Niereninsuffizienz auf. SANLAVILLE und VERLOES (2007) beschreiben hier eine Inzidenz von 10-40%.

In einem Fall trat eine **hypothalamo-hypophysäre Fehlfunktion** auf. In der vorliegenden Studie wurden weder **tracheoösophageale Fisteln** noch **Lippen-Kiefer-Gaumenspalten** im Rahmen eines CHARGE-Syndroms festgestellt. Beides beschreiben BLAKE et al. (1998) mit einer Häufigkeit von 15-20%.

5.2.7. Therapie der Choanalatresie/-stenose

Im untersuchten Patientengut wurde die Mehrheit der Kinder operativ therapiert. In einigen Fällen entschied man sich für eine konservative bzw. keine Therapie. Die hier präsentierten Angaben wurden retrospektiv erfasst. Es muss kritisch angemerkt werden, dass keine standardisierten Operations- und Nachsorgeberichte vorlagen. Dies erschwerte die Datenerhebung beträchtlich.

In der Literatur wird präoperativ ein Schädel-CT als bildgebende Methode der Wahl empfohlen, um die Beschaffenheit der Choanalatresie/-stenose darzustellen (ÖNERCI et al. 2006). Vor dem Hintergrund der hohen Strahlenbelastung sollte jedoch solch eine Untersuchung besonders im Neugeborenenalter wohlüberlegt und unter strenger Indikationsstellung durchgeführt werden. Aus diesem Grund wurde im untersuchten Krankengut häufig auf ein Schädel-CT verzichtet. Lediglich bei fünf Patienten entschied man sich präoperativ für eine Schädel-CT-Untersuchung. Es wird viel diskutiert, welcher chirurgische Zugangsweg der günstigste ist. Einheitliche Empfehlungen dazu liegen nicht vor. (Hengerer et al. 2008, Götte und Nicolai 2010, Havel et al. 2010). Wie bereits in Kapitel 4.2.7. beschrieben, wurde im vorliegenden Patientengut bei allen operativen Ersteingriffen der transnasale Weg gewählt. Lediglich in zwei Fällen entschied man sich bei erneuter Operation für ein transpalatinales Vorgehen.

Der **Operationszeitpunkt** hängt davon ab, ob eine bi- oder unilaterale Choanalatresie/-stenose vorliegt. Patienten mit einer ausgeprägten Obstruktion der Atemwege müssen umgehend behandelt werden, wohingegen bei milder Symptomatik abgewartet werden kann (Yaniv et al. 2007). Alle sechs Patienten, die innerhalb der ersten Lebenswoche behandelt wurden, litten an einer bilaterale Choanalatresie/-stenose. Fünf dieser Kinder waren CHARGE-Patienten. Laut Schraff et al. 2006 werden diese Patienten deutlich früher operiert als Kinder ohne CHARGE-Syndrom, was wohl an der höheren Prozentzahl von bilateralen Atresien liegt. Dies entspricht der Erfahrung im eigenen Patientengut. Bei sechs Patienten wurde der Ersteingriff im Laufe der ersten vier Lebenswochen durchgeführt. Hier lag 5-mal eine bilaterale, und 1-mal ein unilaterale Choanalatresie/-stenose vor. Eine Operation jenseits des ersten Lebensmonats wurde 7-mal durchgeführt. Hier fand sich 3-mal eine bilaterale und 4-mal eine unilaterale Atresie/Stenose. Die Angaben in der Literatur sind zu dieser Thematik recht weit gefasst. Bei bilateraler Choanalatresie/-stenose liegt das durchschnittliche Operationsalter bei neun Tagen (Van den Abeele et al. 2002) bis 2,4 Monaten (Samadi et al. 2003). Im Falle einer unilateralen

Atresie/Stenose wird ein durchschnittliches Operationsalter von 25,2 Monaten (SAMADI et al. 2003) bis 40 Monaten (VAN DEN ABEELE et al. 2002) beschrieben.

Die **Rate der Restenosierungen** variiert in der Literatur von 0% bis 80%. Ursache sind große Unterschiede in der Operationstechnik, Anzahl der Dilatationen, Länge der Stenteinlagen und Art der postoperativen Versorgung. Vergleiche zwischen verschiedenen Autoren sind deshalb schwierig (HOLLAND und McGUIRT 2001). Die in der vorliegenden Studie operierten Patienten (n=20) wurden überwiegend (n=14) erneut bougiert. Hier handelte es sich hauptsächlich um Kinder mit bilateraler Choanalatresie/-stenose. Dies entspricht der Studie von KIM et al. (2011), deren Ergebnisse darauf hinweisen, dass es bei bilateraler Choanalatresie/-stenose und damit meist frühem Operationsalter häufiger zum Auftreten von Restenosierungen kommt als bei unilateraler. Auch HAVEL et al. (2010) beschreiben, dass Kinder die bereits im Alter von wenigen Tagen operativ versorgt werden, im Vergleich zu älteren Kindern häufiger Restenosen aufweisen. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung bestätigen dies.

Bei der Frage, ob **Stents** zum Einsatz kommen sollten oder nicht, wird auf die Ausführungen in Kapitel 2.1.8.2. hingewiesen. Eine Analyse und gegebenenfalls die Beantwortung der Frage bleibt weiterführenden prospektiven Studien vorbehalten.

5.2.8. Genetik

Wie bereits in Kapitel 4.2.8. beschrieben, wurden 44% der Kinder (n=11) genetisch untersucht. Es konnten Veränderungen im Chromosomensatz bei drei Patienten aus Gruppe 2 festgestellt werden. Auch wurde der Chromosomensatz bei allen CHARGE-Kindern analysiert und als unauffällig bewertet. Die Untersuchung des Chromosomensatzes bei Verdacht auf ein CHARGE-Syndrom ist wichtig, um die Unversehrtheit der Chromosomen nachzuweisen und so mögliche andere Syndrome mit ähnlicher Symptomatik, wie z.B. das DiGeorge-Syndrom, auszuschließen (BLAKE et al. 1990, BLAKE und PRASAD 2006). Des Weiteren sollte aber auch eine genetische Untersuchung auf eine mögliche CHD7-Genmutation erfolgen, da sie bei ca. 60% der CHARGE-Patienten vorkommt (LALANI et al. 2006). Dies wurde im untersuchten Patientengut nicht dokumentiert. Die CHD7-Gen-testung dient der Sicherung der klinisch gestellten Diagnose und ist vor allem von akademischem Interesse.

5.3. Klinische Untersuchung

Es konnten 15 Patienten durch die Promovendin untersucht werden. Auch dabei fiel erneut das große Spektrum begleitender Auffälligkeiten auf. Bereits in Kapitel 4.2.5. wurden die in den Akten dokumentierten assoziierten Diagnosen beschrieben und in Kapitel 5.2.5. diskutiert.

Eine ausführliche Darstellung der Untersuchungsergebnisse findet sich in Kapitel 4.3.1., einschließlich einer detaillierten Auflistung in Tabelle 13 sowie Anhang 2.

5.4. Wachstum

Um den Wachstumsverlauf beurteilen zu können, wurden die vier Gruppen „Normbereich - seit Geburt“, „Normbereich - im Verlauf“, „pathologisch - seit Geburt“ und „pathologisch - im Verlauf“ gebildet. Die genauen Definitionen sind ausführlich in Kapitel 4.4. angegeben. Es muss darauf hingewiesen werden, dass pro Kind lediglich zwei Datenpaare zur Auswertung herangezogen wurden (Maß bei Geburt und bei letzter Messung). Eine exakte Aussage über den dazwischenliegenden Zeitraum kann demzufolge nicht getroffen werden. Es war jedoch aufgrund der heterogenen Daten nicht möglich, in der Retrospektive komplette Verläufe darzustellen. Eine Erhebung der Maße mit regelmäßigen Kontrollmessungen muss in einer späteren prospektiven Studie durchgeführt werden.

Betrachtet man den Wachstumsverlauf, so fällt auf, dass alle Patienten mit einer isolierten Choanalatresie/-stenose (**Gruppe 3**) sowohl bei Geburt als auch zum Zeitpunkt der letzten Messung mit Gewicht, Größe und Kopfumfang im Normbereich lagen.

Kinder mit zusätzlichen Fehlbildungen (**Gruppe 2**) wiesen überwiegend normale Geburtsmaße auf. Im Verlauf fielen jedoch drei dieser Kinder mit ihrem Gewicht unter die 3. Perzentile. Im Falle der Größenentwicklung sanken sogar sechs Patienten in den pathologischen Bereich ab. Bei Betrachtung des Kopfumfangs waren es vier Kinder.

Die Analyse der CHARGE-Patienten (**Gruppe 1**) zeigte, dass auch hier die Mehrheit der Kinder bei Geburt sowohl mit Größe, Gewicht als auch Kopfumfang im Normbereich lagen. Im Verlauf kam es jedoch häufig zu einem Abfall von Gewicht, Größe und Kopfumfang in den pathologischen Bereich. Dies entspricht den Ergebnissen vieler Studien. Bereits PAGON et al. beschreiben 1981, dass bei den meisten CHARGE-Patienten das Wachstum erst innerhalb der ersten sechs Lebensmonate auf bzw. unter die 3. Perzentile fällt. Auch aktuellere Studien bestätigen immer wieder, dass die Wachstumsretardierung selten ein primäres Problem des

CHARGE-Syndroms ist, sondern innerhalb der ersten Lebensmonate auftritt (BLAKE et al. 1998, SANLAVILLE und VERLOES 2007). Ursache dafür sind vor allem pharyngeale Koordinationsstörungen, Anomalien von Larynx und Pharynx sowie häufig auftretender GÖR. Kinder, die ihr Gewicht in den ersten Lebensmonaten halten, haben meist ein Gastrostoma (BLAKE et al. 1993, SANLAVILLE und VERLOES 2007).

Anzumerken sei, dass sich zum Zeitpunkt der letzten Messung die Mehrheit der Patienten noch im Wachstum befand. Das heißt, Patienten die bei der letzten Messung unter der 3. Perzentile lagen, können in den kommenden Jahren durchaus noch ein Aufholwachstum zeigen. Ebenso ist es möglich, dass Patienten in Zukunft noch unter die 3. Perzentile abfallen. Dies muss in weiterführenden Studien untersucht werden.

5.5. Elternfragebogen

Mit Hilfe des Elternfragebogens konnten in 16 Fällen soziodemographische Angaben sowie Informationen zur kindlichen Entwicklung, zum Auftreten von Erkrankungen, zur ambulanten Therapie und zur Beurteilung der kindlichen Nasenatmung gesammelt werden.

5.5.1. Familie

In der Gruppe der CHARGE-Patienten sowie in Patientengruppe 3 beteiligten sich drei Elternpaare an der Umfrage, in Gruppe 2 waren es zehn. Es handelte sich um Eltern aller Bildungsstufen überwiegend deutscher Nationalität.

Bei Betrachtung der Frage, ob die Zahl begleitender Anomalien mit dem Auftreten von Fehlbildungen und Syndromen innerhalb der Familie korreliert, fiel auf, dass in der 2. Diagnosegruppe bei drei Patienten auch Anomalien in der Familie berichtet wurden. Dabei handelte es sich um das Crouzon- und Léri-Weill-Syndrom sowie um eine Gaumenspalte. Alle betroffenen Kinder litten zusätzlich zur Choanalatresie an der in ihrer Familie vorkommenden Anomalie. In Gruppe 1 und 3 wurden keine familiären Auffälligkeiten angegeben.

5.5.2. Entwicklung

In der Umfrage dokumentierte die Hälfte der befragten Eltern den Einsatz einer Magensonde nach der Geburt. Schluckstörungen während des ersten Lebensjahres traten bei zwei CHARGE-Kindern sowie bei sechs Patienten der Gruppe 2 auf. Zum Erhebungszeitpunkt war bei nahezu allen Kindern eine orale Ernährung möglich. Lediglich ein CHARGE-Patient benötigte weiterhin eine Magensonde. Störungen des Schluckvorganges werden in der Literatur vor allem im Zusammenhang mit dem CHARGE-Syndrom immer wieder ausführlich berichtet. (TELLIER et al. 1998, WHITE et al. 2005).

Des Weiteren erfolgte eine Befragung zu den Meilensteinen der kindlichen Entwicklung in den Bereichen Sitzen, Laufen und Sprechen. Wie zu erwarten, beschrieben hauptsächlich die Eltern von Kindern mit CHARGE-Syndrom eine statomotorische Retardierung. Auch einige Patienten aus Gruppe 2 waren betroffen. In Gruppe 3 wurde keine Retardierung berichtet. Das verzögerte Erreichen der Meilensteine der kindlichen Entwicklung bei CHARGE-Syndrom wird auch in der Literatur beschrieben (SANLAVILLE und VERLOES 2007). Hingewiesen sei hier auf die ausführlichen Betrachtungen der Thematik in Kapitel 2.2.6. und Kapitel 5.2.6.

5.5.3. Erkrankungen

Schwere chronische Otitiden werden in der Literatur bei CHARGE-Patienten wiederholt berichtet (BLAKE et al. 1990, SANLAVILLE und VERLOES 2007). In der vorliegenden Umfrage wurde ein gehäuftes Auftreten in keiner der Gruppen angegeben.

Vier Eltern berichteten über Hörminderungen ihrer Kinder. Dabei handelte es sich um Patienten aus Gruppe 1, 2 und 3. Lediglich eine Familie mit einem CHARGE-Kind dokumentierte eine Schwerhörigkeit. Demgegenüber beobachten verschiedene Verfasser ein häufigeres Vorkommen von Hörminderung im Falle eines CHARGE-Syndroms (BLAKE et al. 1998, SANLAVILLE und VERLOES 2007).

Bei der Frage, ob das Kind an „Aufstoßen mit Sodbrennen“ (GÖR) leide, wurde dies lediglich bei je einem Patienten aus Gruppe 2 und 3 berichtet, überraschenderweise aber bei keinem CHARGE-Kind. Dies steht im Gegensatz zu Literaturangaben, wo der GÖR als häufiges Problem im Falle eines CHARGE-Syndroms kommentiert wird (SPORIK et al. 1997, SANLAVILLE und VERLOES 2007). Es muss jedoch daraufhin gewiesen werden, dass es sich hier um Ergebnisse einer Elternumfrage handelt und nicht um Befunde einer medizinischen Diagnostik.

5.5.4. Ambulante Therapie

Auf die Frage nach aktueller regelmäßiger ambulanter Betreuung und Förderung, gab die Hälfte der befragten Eltern eine mindestens einmal wöchentliche ambulante Therapie ihres Kindes an. In der Gruppe der CHARGE-Patienten erhielten alle drei Kinder regelmäßig Physio- und Ergotherapie, in zwei Fällen auch Logopädie. Das entspricht den Empfehlungen der Literatur (BROWN 2005) und unterstreicht die Bedeutung der intensiven Förderung dieser besonderen Patientengruppe. Lediglich die Hälfte der Kinder aus Gruppe 2 erhielten mindestens einmal wöchentlich Physio-, Ergotherapie oder Logopädie. Bei Kindern ohne weitere Fehlbildungen wurde keine ambulante Therapie erforderlich. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Vermutung, dass je mehr assoziierte Fehlbildungen vorliegen, umso mehr Förderung nötig wird.

Im Rahmen der ambulanten Therapie wurde bei zwei Kindern aus Gruppe 1 ein Tracheostoma erforderlich. Bei einer Gesamtzahl von sechs CHARGE-Kindern entspricht dies einem Anteil von 33%. Eine ähnliche Inzidenz zeigt sich in der Studie von ROGER et al. (1999), welche deutlich macht, dass bei respiratorischer Instabilität eine Tracheotomie frühzeitig erfolgen sollte, um hypoxische Ereignisse zu vermeiden.

Eine regelmäßige Medikamenteneinnahme ihrer Kinder gaben 5 der 16 befragten Eltern an. Hauptsächlich wurden Antiepileptika und Medikamente zur Hormonsubstitution verabreicht. Dabei handelte es sich um Kinder aus Gruppe 1 und 2. Auch in der Literatur berichten Autoren, dass vor allem bei CHARGE-Patienten aufgrund hypothalamo-hypophysealer Dysfunktion und ZNS-Malformationen eine Hormonersatztherapie bzw. die Gabe von Antikonvulsiva erforderlich werden kann (BLAKE et al. 1998, FORWARD et al. 2007, SANLAVILLE und VERLOES 2007).

5.5.5. Einschätzung der Nasenatmung mittels visueller Analogskala

Die Eltern wurden gebeten, die Nasenatmung ihres Kindes vor medizinischer Betreuung und aktuell bei Umfrage mittels visueller Analogskala (VAS) zu beurteilen. In der vorliegenden Untersuchung kam es zu einer deutlich verbesserten Einschätzung der Nasenatmung rechts, links und beidseits zum Umfragezeitpunkt (Kapitel 4.5.6.).

Die medizinische Betreuung variierte je nach aufgetretener Symptomatik. Es wurde entweder ein operativer Eingriff, eine konservative Therapie oder keinerlei therapeutisches Vorgehen gewählt. In allen drei Fällen wurde die Nasenatmung aktuell besser eingeschätzt als vor medizinischer Betreuung. Im Falle der operierten Patienten wurde die Nasenatmung präoperativ als deutlich eingeschränkt gewertet. Kinder, bei denen man sich für eine

konservative Behandlung entschieden hatte, wiesen zwar vor Therapie auch eine erschwerte Nasenatmung auf, waren jedoch weniger beeinträchtigt als die Gruppe der operativ versorgten Patienten. Eltern mit Kindern, bei denen keinerlei Therapie erforderlich wurde, schätzten die Atmung durch die Nase vor medizinischer Betreuung als leicht beeinträchtigt ein. Auch hier wurde die Nasenatmung bei Umfrage als besser wahrgenommen.

Wie in Abbildung 21 dargestellt, war in Gruppe 1 die Nasenatmung vor Therapie nicht möglich, da in jedem Fall eine bilaterale Choanalatresie/-stenose vorlag. Im Gegensatz dazu trat bei Kindern aus Gruppe 3 lediglich eine uni- oder bilaterale Choanalstenose auf, was die als leicht beeinträchtigt empfundene Nasenatmung bereits vor Therapie erklärt. In Gruppe 2 fanden sich sowohl uni- als auch bilaterale Choanalatresien/-stenosen. Die Eltern schätzten hier die Nasenatmung vor medizinischer Betreuung als stark beeinträchtigt ein. Bei Umfrage wurde sie jedoch als nahezu unbeeinträchtigt bewertet.

Um die Einschätzung der Nasenatmung zu quantifizieren, ist die VAS ein geeignetes Messinstrument. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass es sich um eine subjektive Beurteilung handelt. Dennoch ist die VAS zur Verlaufsbeurteilung von großer Bedeutung.

5.6. Ulmer Lebensqualitäts-Inventar

Das Ulmer Lebensqualitäts-Inventar (ULQIE) ist ein Fragebogen, der das multidimensionale Konstrukt Lebensqualität zuverlässig erfasst und gleichzeitig Gültigkeit für die spezielle Lebenssituation von Eltern eines chronisch kranken Kindes hat. Der ULQIE kann eingesetzt werden, um Eltern zu ermitteln, die in besonderer Weise Betreuung und Unterstützung benötigen. Des Weiteren kann mittels Verlaufsuntersuchungen der Erfolg familienorientierter Rehabilitationsmaßnahmen beurteilt werden. Die Verbesserung der Lebensqualität von Eltern chronisch kranker Kinder sollte ein wichtiges Ziel darstellen, da die unterstützende Funktion der Eltern von zentraler Bedeutung für das erkrankte Kind ist. Außerdem bestimmt die Mitarbeit der Eltern maßgeblich das Therapieergebnis (GOLDBECK et al. 2001, GOLDBECK und STORCK 2002).

Der ULQIE wurde speziell für die Erfassung der Lebensqualität von Eltern chronisch kranker Kinder konzipiert und eignet sich daher sehr gut für diese Studie. Allerdings ist er ein noch junges Messinstrument und so existieren bisher nur relativ wenige Studien, die zum Vergleich

herangezogen werden können. Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse von Eltern chronisch kranker Kinder mit einer Kontrollgruppe von Eltern gesunder Kinder ist für die Evaluierung der Lebensqualität hilfreich. Anzumerken sei jedoch, dass zwischen den miteinander verglichenen Gruppen Unterschiede hinsichtlich soziodemographischer Merkmale, wie z.B. Alter und Geschlechtsverteilung der Kinder, Alter der Eltern und Sozialstatus bestehen.

Die in der vorliegenden Untersuchung erhaltenen Ergebnisse zur elterlichen Lebensqualität machen deutlich, dass Eltern ihre persönlichen Bedürfnisse zu Gunsten der Fürsorge ihres erkrankten Kindes zurückstellten. Betrachtet man Mütter und Väter gemeinsam, so wurde der Bereich Leistungsfähigkeit am besten bewertet, gefolgt von Allgemeinbefinden und emotionaler Belastbarkeit. Die Möglichkeit zur Selbstverwirklichung empfand die Mehrheit der Eltern als mangelhaft. Die Zufriedenheit mit der familiären Situation wurde am niedrigsten eingeschätzt. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen anderer Autoren (BROWN et al. 1992, GOLDBECK et al. 2001), die sogar einen positiven Effekt der Erkrankung eines Kindes auf den familiären Zusammenhalt und die Ehe der Eltern beschreiben. Eine mögliche Ursache dieser positiven Auswirkung ist der erhöhte Bedarf an gegenseitiger emotionaler Unterstützung und Kommunikation. Das wiederum führt zu einer Stärkung der Familie (GOLDBECK 2006).

Nun erhebt sich die Frage, ob Lebensqualität von Müttern und Vätern unterschiedlich empfunden wird. Die Untersuchung ergab auf allen Skalen schlechtere Ergebnisse der Mütter im Vergleich zu den Einschätzungen der Väter. Stellt man die Werte den Ergebnissen einer Kontrollgruppe von Müttern gesunder Kinder (TERK 2004) gegenüber, so lagen die befragten Mütter in jedem Bereich unter den Werten der Kontrollgruppe. Dies spricht für eine niedrigere Lebensqualität. Die befragten Väter beurteilten ihre Situation im Vergleich zu den betroffenen Müttern insgesamt als deutlich besser. Sie gaben sogar eine größere Zufriedenheit mit der familiären Situation, ein besseres Allgemeinbefinden und eine höhere Leistungsfähigkeit an als Väter gesunder Kinder aus der Kontrollgruppe. Es wird also deutlich, dass die Lebensqualität für Mütter chronisch kranker Kinder niedriger ist als für die betroffenen Väter. Dies steht im Einklang mit anderen Studien, welche ebenfalls eine höhere mütterliche Belastung und einen niedrigeren Leidensdruck der Väter beschreiben (SILVER et al. 1998, GOLDBECK 2006). Gründe dafür können sein, dass Mütter im Vergleich zu Vätern mehr Zeit im Krankenhaus verbringen, in den Behandlungsprozess mehr involviert sind und mehr mit dem medizinischen Personal interagieren müssen. Außerdem tragen Mütter zu Hause mehr pflegerische Verantwortung.

Natürlich erleben auch Väter die Belastung eines chronisch kranken Kindes. Dennoch wird die mentale Gesundheit von Vätern nicht so stark belastet wie die der Mütter (SILVER et al. 1998). Des Weiteren nehmen Väter meist einige Zeit nach Diagnosestellung ihren Beruf wieder auf. Dadurch haben sie eine größere Distanz als dies Müttern häufig möglich ist (GOLDBECK 2006). Ein Vergleich zwischen Müttern und Vätern ist in dieser Studie allerdings nur bedingt möglich, da lediglich 3 Väter, jedoch 13 Mütter befragt werden konnten. Interessant wäre, ob man bei der Befragung einer größeren Anzahl von Vätern ein ähnliches Ergebnis erzielt.

Im Weiteren stellt sich die Frage: Ist die erlebte Belastung von der Anzahl assoziierter Fehlbildungen abhängig? Bei getrennter Betrachtung der PR-Mediane der Gruppen 1 bis 3 wird ersichtlich, dass Eltern von Kindern aus Gruppe 1 auf allen Skalen deutlich niedrigere Werte erzielten als Eltern aus Gruppe 2. Demzufolge besteht bei Auftreten eines CHARGE-Syndroms für die Eltern eine weitaus größere Belastung und niedrigere Lebensqualität. Allerdings kann man nicht davon ausgehen, dass Eltern von Kindern mit lediglich einer Choanalatresie/-stenose (Gruppe 3) die besten Werte aufweisen. Vielmehr konnte ermittelt werden, dass in den Bereichen Leistungsfähigkeit, Zufriedenheit mit der familiären Situation, Selbstverwirklichung und Allgemeinbefinden schlechtere Ergebnisse als in Gruppe 2 erreicht wurden. Lediglich im Bereich emotionale Belastung wurde die beste Bewertung angegeben. Im Gebiet Leistungsfähigkeit war die Einschätzung der Eltern aus Gruppe 3 und 1 identisch und im Bereich Zufriedenheit mit der familiären Situation lag sie sogar unter Gruppe 1. Dies untermauert die bereits beschriebene Beobachtung, dass sich die chronische Erkrankung eines Kindes eher positiv auf den familiären Zusammenhalt auswirkt, da man sich gegenseitig emotional und sozial unterstützt (GOLDBECK 2006). Daher kann nur bedingt geschlussfolgert werden, dass die Lebensqualität von der Anzahl assoziierter Fehlbildungen abhängig ist.

Bei Betrachtung des Geschlechts des erkrankten Kindes ergeben sich Unterschiede hinsichtlich der elterlichen Lebensqualität. Liegt die chronische Erkrankung eines Mädchens vor, wird in fast allen Bereichen ein besserer Wert erreicht. Einzig die emotionale Belastung wird bei Mädchen als höher empfunden. Diese Ergebnisse entsprechen nicht den Studienergebnissen von GOLDBECK (2006). Er berichtet von einer etwas höheren Lebensqualität im Falle von Eltern chronisch kranker Jungen.

Vergleicht man den Familienstand der Eltern, ergeben sich Unterschiede in der krankheitsbezogenen Lebensqualität. Leistungsfähigkeit, Zufriedenheit mit der familiären Situation und Allgemeinbefinden werden bei gemeinsam lebenden Paaren als deutlich besser

empfundenen. Die Möglichkeit der Selbstverwirklichung wird demgegenüber bei getrennt lebenden Paaren als besser und die emotionale Belastung als geringer angegeben. Vergleichbare Studien konnten zu dieser Thematik nicht gefunden werden.

Zweifelsohne spielt jedoch eine funktionierende Familienstruktur eine große Rolle für die physische und psychische Gesundheit der Eltern. Hilfeleistungen für ein funktionierendes Familienleben sind also ebenso wichtig wie eine gute medizinische Versorgung (RAINA 2005).

5.7. Denver Entwicklungsskalen

Die Denver Entwicklungsskalen (DES) sind ein bewährtes Screening-Verfahren zur Erfassung von Entwicklungsstörungen null- bis sechsjähriger Kinder. Dieser Test wurde in der vorliegenden Studie gewählt, um Entwicklungsauffälligkeiten im eigenen Krankengut einzuschätzen. Ziel war, eine Differenzierung in „auffällige“ und „unauffällige“ Patienten zu erhalten. Eine spezifische Diagnose kann mittels Screening-Verfahren nicht gestellt werden (ESSER und PETERMANN 2010).

Aufgrund der Anwenderfreundlichkeit haben sich die DES als ein Standardinstrument der Entwicklungsdiagnostik etabliert. Um den Test durchzuführen, benötigt es Erfahrung im Umgang mit Kindern, jedoch keine spezielle psychologische Ausbildung (ETTRICH 2000, DRACHLER et al. 2007). Eines der Hauptprobleme der DES ist jedoch die niedrige Sensitivität und Spezifität. Der Test soll deshalb lediglich auffällige Kinder in den Bereichen sozialer Kontakt, Sprache, Grobmotorik und Feinmotorik-Adaptation ausfindig machen. (ESSER und PETERMANN 2010).

In der vorliegenden Studie wurden 12 Kinder mit Hilfe der DES untersucht. Es konnte ein Zusammenhang zwischen der psychomotorischen Entwicklung von Kindern mit Choanalatresie/-stenose und der Anzahl begleitender Fehlbildungen festgestellt werden. Wie zu erwarten, lag bei dem untersuchten CHARGE-Patienten in allen Bereichen ein Entwicklungsrückstand vor. Kinder mit lediglich einer Choanalatresie/-stenose schnitten am besten ab. Es scheint, je mehr begleitende Störungen und Fehlbildungen vorliegen, desto schlechter ist die psychomotorische kindliche Entwicklung. Die verzögerte Entwicklung besonders bei CHARGE-Kindern wird immer wieder in Studien beschrieben (RAQBI et al. 2003).

An dieser Stelle sei auf die ausführliche Betrachtung der Thematik in Kapitel 2.2.6.1. und 5.2.6. hingewiesen.

Mittels DES wurden je sechs Jungen und Mädchen untersucht. Nun stellt sich die Frage, ob zwischen den Geschlechtern Unterschiede bezüglich der psychomotorischen Entwicklung bestehen. Wie bereits in Kapitel 4.7. dargestellt, schnitten die Mädchen deutlich besser ab. Sie waren zum Großteil altersentsprechend entwickelt. Demgegenüber wies die Hälfte der Jungen in nahezu allen Bereichen einen Entwicklungsrückstand auf. Dies entspricht den in der Literatur beschriebenen Entwicklungsunterschieden zwischen Mädchen und Jungen (DRACHLER et al. 2007).

5.8. Five to Fifteen-Fragebogen

Der Five to Fifteen- (FTF-) Fragebogen ist ein geeignetes sensitives Instrument zum Screening von Entwicklungs- und Verhaltensproblemen bei 5- bis 15-jährigen Kindern und Jugendlichen (RAUTAVA et al. 2010). Er wurde von einer skandinavischen Forschungsgruppe zur neuropsychologischen Beurteilung von Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit, Hyperaktivität und anderen neuropsychiatrischen Störungen entwickelt. Folgende Bereiche werden betrachtet: Entwicklungsprobleme (einschließlich motorischer und sprachlicher Probleme), Wahrnehmungsstörungen, Lernschwierigkeiten, Erinnerungsstörungen, Defizite der Exekutiv-Funktionen, soziale, emotionale und Verhaltensprobleme. Außerdem besteht für die Eltern Raum, um Fähigkeiten ihres Kindes detailliert zu beschreiben. Die Normgruppe bilden 854 schwedische Kinder. Sie stellen die allgemeine Population von Mädchen und Jungen dar. (KADESJÖ et al. 2004, TRILLINGSGAARD et al. 2004). Die Validität des Tests wurde in verschiedenen Studien geprüft und bestätigt (BOHLIN und JANOLS 2004, KORKMAN et al. 2004).

Der FTF-Fragebogen kam in dieser Studie bei vier Patienten zum Einsatz. Aufgrund der geringen Zahl können auch hier die Ergebnisse lediglich beschrieben werden und sind nicht signifikant. Ein Patient war zum Zeitpunkt der Befragung bereits 19 Jahre alt. Er wurde dennoch in dieser Gruppe zugelassen. Die Geschlechtsverteilung von Mädchen und Jungen zeigte ein Verhältnis von 1:3. Ein Vergleich zwischen den Geschlechtern ist daher nicht sinnvoll. KADESJÖ et al.

(2004) beschreiben signifikante Unterschiede zwischen Mädchen und Jungen, die in der vorliegenden Studie aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht ermittelt werden konnten.

Nun stellt sich die Frage, ob Zusammenhänge zwischen der psychomotorischen Entwicklung von Kindern mit Choanalatresie/-stenose und der Anzahl begleitender Fehlbildungen bestehen. Zur Beantwortung dieser Frage wurden die vier untersuchten Patienten ihrer jeweiligen Diagnosegruppe zugeordnet. Zwei Patienten gehörten Gruppe 1, zwei Patienten Gruppe 2 an. Anschließend wurden die erhaltenen Ergebnisse mit den Werten der schwedischen Normgruppe verglichen. Hier zeigte sich, dass beide Patienten der Gruppe 1 in allen Kategorien erwartungsgemäß deutlich schlechtere Ergebnisse erzielten als Kinder der Normgruppe. Im Falle der Patienten aus Gruppe 2 war der Unterschied geringer. Hier erreichte ein Patient in nahezu allen Kategorien schlechtere Werte als die Normgruppe. Der zweite Patient entsprach in etwa den Ergebnissen der Vergleichsgruppe bzw. erzielte sogar in den Kategorien Motorik, Wahrnehmung, Gedächtnis, Lernen, soziale Fertigkeiten und Verhaltensprobleme minimal bessere Werte. Die unterschiedlichen Ergebnisse in Gruppe 1 und 2 lassen also schlussfolgern, dass mit zunehmender Anzahl der Fehlbildungen die psychomotorische Entwicklung sinkt.

In einem weiteren Schritt wurden die Standardabweichungen (SD) der Ergebnisse berechnet. Werte über 2 SD wurden als Entwicklungsverzögerung gewertet. Dabei zeigte sich erneut der große Unterschied innerhalb der beiden Diagnosegruppen bezüglich der psychomotorischen Entwicklung. Die beiden Kinder aus Gruppe 1 wiesen in sämtlichen Bereichen eine Entwicklungsverzögerung auf. Demgegenüber traten in Gruppe 2 bei lediglich einem Kind Entwicklungsverzögerungen in den Bereichen Exekutiv-Funktionen, Sprache, Lernen und Verhaltensprobleme auf. Die übrigen Werte dieser Gruppe lagen alle im Normbereich.

Die Ergebnisse zeigen, dass auch in unserer Patientengruppe Kinder mit einem CHARGE-Syndrom deutlich stärker beeinträchtigt sind als Kinder aus Diagnosegruppe 2. Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass eine detaillierte Einschätzung von Verhalten und Entwicklung bei CHARGE-Kindern zwischen dem 5. und 15. Lebensjahr mittels des FTF-Fragebogens nicht möglich ist, da die verlangten Fähigkeiten zu anspruchsvoll für diese mehrfach behinderte Patientengruppe sind. Dies wurde bei der Auswertung der freien Kommentare der Eltern deutlich.

Weiterführende Untersuchungen müssen klären, welche Testverfahren für diese Erkrankungsgruppe eingesetzt werden können.

6. Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Verlauf und Entwicklung von Kindern mit Choanalatresie/-stenose unter besonderer Berücksichtigung des CHARGE-Syndroms an der Universität Leipzig von 1997 bis 2007

eingereicht von: Christin Janus

angefertigt an: Universitätsklinikum Leipzig AÖR
Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie

betreut von: Frau Prof. Dr. med. K. Rothe
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Klinik für Kinderchirurgie

mitbetreut von: Herr PD Dr. med. U. Bühligen
Universitätsklinikum Leipzig AÖR
Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie

eingereicht im: Oktober 2013

Die Choanalatresie/-stenose ist ein seltenes Krankheitsbild, welches nach der Geburt zu einem lebensbedrohlichen Notfall führen kann. Häufig werden begleitende Fehlbildungen beobachtet.

Ziel dieser Arbeit war es, Daten von Patienten, die mit einer Choanalatresie/-stenose am Kinderzentrum des Universitätsklinikums Leipzig AÖR in den Jahren 1997 bis 2007 betreut wurden, auszuwerten und die Ergebnisse mit der aktuellen Literatur zu vergleichen. Es wurden Unterschiede zwischen Kindern mit isoliert auftretenden und mit Fehlbildungen assoziierten Choanalatresien/-stenosen analysiert. Einen besonderen Stellenwert erhielt dabei das CHARGE-Syndrom als häufig vorkommender Fehlbildungskomplex. Es war ein Anliegen, die geleistete Versorgung zu beschreiben und die Lebensqualität der betroffenen Familien zu beurteilen.

Die Datenerhebung erfolgte bei 25 Kindern im Alter von 3 Wochen bis 19 Jahren. In fünf Fällen trat ausschließlich eine Choanalatresie/-stenose auf. 20 Patienten zeigten begleitende Fehlbildungen. Sechs dieser Kinder waren CHARGE-Patienten. Die Vielfalt der erhobenen Begleit anomalies unterstützt die Wichtigkeit einer ausführlichen Diagnostik.

Retrospektiv ausgewertet wurden allgemeine Patienteninformationen, Daten zu Schwangerschaft, Geburt und postnataler Anpassung sowie Therapiemaßnahmen, genetische Untersuchungen und der kindliche Wachstumsverlauf.

Bei Betrachtung des Patientenguts fand sich ein recht ausgeglichenes Verhältnis zwischen der Anzahl an Choanalatresien und Choanalstenosen. Das therapeutische Vorgehen variierte je nach Symptomatik. Überwiegend war ein operativer Eingriff erforderlich. Analysen von Gewicht, Größe und Kopfumfang zeigten, dass Kinder mit Begleitfehlbildungen bei Geburt zwar überwiegend Normwerte erreichten, jedoch im Verlauf häufig in den pathologischen Bereich abfielen. Dies betraf besonders die CHARGE-Patienten.

In 16 Fällen erfolgte eine prospektive Datenerhebung. Die von der Promovendin durchgeführte klinische Untersuchung bestätigte das große Spektrum begleitender Fehlbildungen. Mittels Elternfragebogen wurden soziodemographische Daten, Informationen bezüglich der kindlichen Entwicklung, auftretender Erkrankungen und Inanspruchnahme ambulanter therapeutischer Maßnahmen sowie Einschätzung der kindlichen Nasenatmung erfasst. Das Erreichen der Meilensteine der kindlichen Entwicklung war hauptsächlich im Falle der CHARGE-Kinder deutlich verzögert, was die Bedeutung der intensiven Frühförderung dieser Patientengruppe unterstreicht. Zur Erfassung der Lebensqualität betroffener Eltern kam das Ulmer Lebensqualitäts-Inventar für Eltern chronisch kranker Kinder zur Anwendung. Auf diese Weise konnten Familien ermittelt werden, die besondere Unterstützung benötigten. Es wurde deutlich, dass Eltern eigene Bedürfnisse zu Gunsten des Kindes zurückstellten. Die größte Belastung und damit niedrigste Lebensqualität fand sich bei Eltern von Kindern mit einem CHARGE-Syndrom. Dies macht die Dringlichkeit einer fachkundigen Hilfe dieser Familien deutlich. Mittels der Denver Entwicklungsskalen und des Five to Fifteen-Fragebogens konnte gezeigt werden, dass CHARGE-Kinder den größten Entwicklungsrückstand aufwiesen.

Mit Hilfe der vorliegenden Arbeit soll auf die Dringlichkeit der detaillierten Diagnostik bei Kindern mit Choanalatresie/-stenose zum Ausschluss zusätzlicher Fehlbildungen hingewiesen werden. Des Weiteren ist es ein Anliegen, die Relevanz der kindlichen Frühförderung besonders bei Kindern mit Begleitfehlbildungen deutlich zu machen. Anhand der durchgeführten Untersuchungen konnte bestätigt werden, dass Eltern chronisch kranker Kinder eine professionelle Unterstützung dringend benötigen.

7. Literaturverzeichnis

- Anderhuber W (2010): Choanalatresie. In: Götte K und Nicolai T (Hrsg.): Pädiatrische HNO-Heilkunde. 1. Aufl., Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München, 257-258
- Bergman JE, Blake KD, Bakker MK, du Marchie Sarvaas GJ, Free RH, van Ravenswaaij-Arts CM (2010): Death in CHARGE syndrome after the neonatal period. *Clin Genet* 77: 232-40
- Blake KD, Davenport SL, Hall BD, Hefner MA, Pagon RA, Williams MS, Lin EA, Graham JM (1998): CHARGE Association - An update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr* 37: 159-173
- Blake KD, Hartshorne TS, Lawand C, Dailor AN, Thelin JW (2008): Cranial nerve manifestations in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet* 146A: 585-592
- Blake K, Kirk JM, Ur E (1993): Growth in CHARGE association. *Arch Dis Child* 68: 508-509
- Blake K, MacCuspie J, Hartshorne TS, Roy M, Davenport SL, Corsten G (2009): Postoperative airway events of individuals with CHARGE syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 73: 219-226
- Blake KD, Prasad C (2006): CHARGE syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 1: 34
- Blake KD, Russell-Eggitt IM, Morgan DW, Ratcliffe JM, Wyse RK (1990): Who's in CHARGE? Multidisciplinary management of patients with CHARGE association. *Arch Dis Child* 65: 217-223
- Blake KD, Salem-Hartshorne N, Abi Daoud M, Gradstein J (2005): Adolescent and adult issues in Charge syndrome. *Clin Pediatr* 44: 151-159
- Bohlin G, Janols LO (2004): Behavioural problems and psychiatric symptoms in 5-13 year-old Swedish children-a comparison of parent ratings on the FTF (Five to Fifteen) with the ratings on CBCL (Child Behavior Checklist). *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13 [Suppl 3]: 14-22
- Brandt I, Sticker EJ (1991): Significance of age correction in premature infants. *Monatsschr Kinderheilkd* 139: 16-21
- Brown D (2005): CHARGE syndrome "behaviors": Challenges or adaptations? *Am J Med Genet* 133A: 268-272
- Brown RT, Kaslow NJ, Hazzard AP, Madan-Swain A, Sexson SB, Lambert R, Baldwin K (1992): Psychiatric and family functioning in children with leukemia and their parents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31: 495-502
- Brown OE, Pownell P, Manning SC (1996): Choanal atresia: a new anatomic classification and clinical management options. *Laryngoscope* 106: 97-101

- Bullinger M (1994): Lebensqualität. In: Pöppel E, Bullinger M, Härtel U (Hrsg.): Medizinische Psychologie und Soziologie. Chapman und Hall, Weinheim, 369-376
- Burrow TA, Saal HM, de Alarcon A, Martin LJ, Cotton RT, Hopkin RJ (2009): Characterization of congenital anomalies in individuals with choanal atresia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135: 543-547
- Chalouhi C, Faulcon P, Le Bihan C, Hertz-Pannier L, Bonfils P, Abadie V (2005): Olfactory evaluation in children: application to the CHARGE syndrome. *Pediatrics* 116: 81-88
- Coniglio JU, Manzione JV, Hengerer AS (1988): Anatomic findings and management of choanal atresia and the CHARGE association. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 97: 448-453
- Corrales CE, Koltai PJ (2009): Choanal atresia: current concepts and controversies. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 17: 466-470
- Deitmer T (1994): Ätiologisch unklare Nasenstenosen bei Neugeborenen. *Laryngorhinootologie* 73: 591-594
- Delahaye A, Sznajer Y, Lyonnet S, Elmaleh-Bergès M, Delpierre I, Audollent S, Wiener-Vacher S, Mansbach AL, Amiel J, Baumann C, Bremond-Gignac D, Attié-Bitach T, Verloes A, Sanlaville D (2007): Familial CHARGE syndrome because of CHD7 mutation: clinical intra- and interfamilial variability. *Clin Genet* 72: 112-121
- Doyle C, Blake K (2005): Scoliosis in CHARGE: A prospective survey and two case reports. *Am J Med Genet* 133A: 340-343
- Drachler Mde L, Marshall T, de Carvalho Leite JC (2007): A continuous-scale measure of child development for population-based epidemiological surveys: a preliminary study using Item Response Theory for the Denver Test. *Paediatr Perinat Epidemiol* 21: 138-153
- Dupe V, Matt N, Garnier JM, Chambon P, Mark M, Ghyselinck NB (2003): A newborn lethal defect due to inactivation of retinaldehyde dehydrogenase type 3 is prevented by maternal retinoic acid treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 14036-14041
- Esser G, Petermann F (2010): Entwicklungsdiagnostik. Band 13, Hoegrefe, Göttingen, 53-57
- Ettrich KU (2000): Entwicklungsdiagnostik im Vorschulalter. Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen, 178-180
- Flehmg I, Schloon M, Uhde J, Bernuth H (1973): Denver-Entwicklungsskalen. Testanweisung. Harburger Spastikerverein, Hamburg
- Forward KE, Cummings EA, Blake KD (2007): Risk factors for poor bone health in adolescents and adults with CHARGE syndrome. *Am J Med Genet* 143A: 839-845

- Frankenburg WK, Dodds JB (1967): The Denver developmental screening test. *J Pediatr* 71: 181-191
- Friedman NR, Mitchell RB, Bailey CM, Albert DM, Leighton SE (2000): Management and outcome of choanal atresia correction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 52: 45-51
- Gao X, Gordon D, Zhang D, Browne R, Helms C, Gillum J, Weber S, Devroy S, Swaney S, Dobbs M, Morcuende J, Sheffield V, Lovett M, Bowcock A, Herring J, Wise C (2007): CHD7 gene polymorphisms are associated with susceptibility to idiopathic scoliosis. *Am J Hum Genet* 80: 957-965
- Goldbeck L, Braun J, Storck M, Tönnessen D, Weyhreter H, Debatin KM (2001): Adaptation von Eltern an eine chronische Erkrankung ihres Kindes nach der Diagnosestellung. *Psychother Psychosom Med Psychol* 51: 62-67
- Goldbeck L, Storck M (2002): Das Ulmer Lebensqualitäts-Inventar für Eltern chronisch kranker Kinder (ULQIE): Entwicklung und psychometrische Eigenschaften. *Z Klin Psychol Psychoth* 31: 31-39
- Goldbeck L (2006): The impact of newly diagnosed chronic paediatric conditions on parental quality of life. *Qual Life Res* 15: 1121-1131
- Gould D, Kelly D, Goldstone L, Gammon J (2001): Examining the validity of pressure ulcer risk assessment scales: developing and using illustrated patient simulations to collect the data. *J Clin Nurs* 10: 697-706
- Götte K (2010a): Anatomie der inneren Nase. In: Götte K und Nicolai T (Hrsg.): *Pädiatrische HNO-Heilkunde*. 1. Aufl., Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München, 216-219
- Götte K (2010b): Embryologie der Nase und des Mittelgesichts. In: Götte K und Nicolai T (Hrsg.): *Pädiatrische HNO-Heilkunde*. 1. Aufl., Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München, 224-226
- Gujrathi CS, Daniel SJ, James AL, Forte V (2004): Management of bilateral choanal atresia in the neonate: an institutional review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 68: 399-407
- Hall BD (1979): Choanal atresia and associated multiple anomalies. *J Pediatr* 95: 395-398
- Hartshorne TS, Hefner MA, Davenport SL (2005): Behavior in CHARGE syndrome: Introduction to the special topic. *Am J Med Genet* 133A: 228-231
- Havel M, Nicolai T, Betz CS, Berghaus A, Leunig A (2010): Symptome und Therapie der Choanalatresie - Stents weiterhin umstritten. *Klin Padiatr* 222: 430-436
- Hengerer AS, Brickman TM, Jeyakumar A (2008): Choanal atresia: embryologic analysis and evolution of treatment, a 30-year experience. *Laryngoscope* 118: 862-866

Hittner HM, Hirsch NJ, Kreh GM, Rudolph AJ (1979): Colobomatous microphthalmia, heart disease, hearing loss, and mental retardation: a syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 16: 122-128

Holland BW, McGuirt WF Jr (2001): Surgical management of choanal atresia: improved outcome using mitomycin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127: 1375-1380

Hosten N, Liebig T (2000): Choanalatresie. In: Mödder U (Hrsg.): Computertomographie von Kopf und Wirbelsäule. Thieme, Stuttgart, New York, 226-227

Illing S, Korenke GC (2006): Kindliche Entwicklung. In: Illing S, Claßen M (Hrsg.): Klinikleitfaden Pädiatrie. 7. Aufl., Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München, Jena, 10-15

Jain S, Kim HG, Lacbawan F, Meliciani I, Wenzel W, Kurth I, Sharma J, Schoeneman M, Ten S, Layman LC, Jacobson-Dickman E (2011): Unique phenotype in a patient with CHARGE syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol* 2011: 11

Johansson M, Råstam M, Billstedt E, Danielsson S, Strömmland K, Miller M, Gillberg C (2006): Autism spectrum disorders and underlying brain pathology in CHARGE association. *Dev Med Child Neurol* 48: 40-50

Jongmans MC, Admiraal RJ, van der Donk KP, Vissers LE, Baas AF, Kapusta L, van Hagen JM, Donnai D, de Ravel TJ, Veltman JA, Geurts van Kessel A, De Vries BB, Brunner HG, Hoefsloot LH, van Ravenswaaij CM (2006): CHARGE syndrome: the phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene. *J Med Genet* 43: 306-314

Kadesjö B, Janols LO, Korkman M, Mickelsson K, Strand G, Trillingsgaard A, Gillberg C (2004): The FTF (Five to Fifteen): the development of a parent questionnaire for the assessment of ADHD and comorbid conditions. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13 [Suppl 3]: 3-13

Kim H, Park JH, Chung H, Han DH, Kim DY, Lee CH, Rhee CS (2011): Clinical features and surgical outcomes of congenital choanal atresia: factors influencing success from 20-year review in an institute. *Am J Otolaryngol* 2011 Sep 16

Korkman M, Jaakkola M, Ahlroth A, Pesonen AE, Turunen MM (2004): Screening of developmental disorders in five-year-olds using the FTF (Five to Fifteen) questionnaire: a validation study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13 [Suppl 3]: 31-38

Kosaki K (2011): Role of rare cases in deciphering the mechanisms of congenital anomalies: CHARGE syndrome research. *Congenit Anom (Kyoto)* 51: 12-15

Lalani SR, Safiullah AM, Fernbach SD, Harutyunyan KG, Thaller C, Peterson LE, McPherson JD, Gibbs RA, White LD, Hefner M, Davenport SL, Graham JM, Bacino CA, Glass NL, Towbin JA, Craigen WJ, Neish SR, Lin AE, Belmont JW (2006): Spectrum of CHD7 mutations in 110 individuals with CHARGE syndrome and genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 78: 303-314

- Leclerc JE, Fearon B (1987): Choanal atresia and associated anomalies. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 13: 265-272
- Lubinsky MS (1994): Properties of associations: Identity, nature, and clinical criteria, with a commentary on why CHARGE and Goldenhar are not associations. *Am J Med Genet* 49: 21-25
- Onaran Z, Yimazbaş P, Örnek K (2009): Bilateral punctum atresia and lacrimal sac fistula in a child with CHARGE syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol* 37: 894-895
- Önerci TM, Yücel ÖT, Öğretmenoglu O (2006): Transnasal endoscopic surgery in choanal atresia. *Operative Techniques in Otolaryngology* 17: 143-146
- Pagon RA, Graham JM, Zonana J, Yong SL (1981): Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *J Pediatr* 99: 223-227
- Pampal A (2010): CHARGE: an association or a syndrome? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 74: 719-722
- Pauli S, Steckel M, Zoll B, Wehner LE (2007): CHARGE - von einer Assoziation zum Syndrom. *Monatsschr Kinderheilkd* 155: 23-28
- Pauli S, von Velsen N, Burfeind P, Steckel M, Mänz J, Buchholz A, Borozdin W, Kohlhase J (2012): CHD7 mutations causing CHARGE syndrome are predominantly of paternal origin. *Clin Genet* 81: 234-239
- Peterman AH, Rothrock N, Cella D (2010): Evaluation of health-related quality of life. UpToDate, last literature review version 18.3: September 2010
- Pirsig W (1986): Surgery of choanal atresia in infants and children: historical notes and updated review. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol* 11: 153-170
- Raina P, O'Donnell M, Rosenbaum P, Brehaut J, Walter SD, Russell D, Swinton M, Zhu B, Wood E (2005): The health and well-being of caregivers of children with cerebral palsy. *Pediatrics* 115: 626-636
- Raqbi F, Le Bihan C, Morrisseau-Durand MP, Dureau P, Lyonnet S, Abadie V (2003): Early prognostic factors for intellectual outcome in CHARGE syndrome. *Dev Med Child Neurol* 45: 483-488
- Rautava L, Andersson S, Gissler M, Hallman M, Häkkinen U, Korvenranta E, Korvenranta H, Leipälä J, Tammela O, Lehtonen L (2010): Development and behaviour of 5-year-old very low birthweight infants. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 19: 669-677
- Ravens-Sieberer U, Morfeld M, Stein RE, Jessop DJ, Bullinger M, Thyen U (2001): The testing and validation of the German version of the impact on family scale in families with children with disabilities. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 51: 384-393

Richardson MA, Osguthorpe JD (1988): Surgical management of choanal atresia. *Laryngoscope* 98: 915-918

Roger G, Morrisseau-Durand MP, Van Den Abbeele T, Nicollas R, Triglia JM, Narcy P, Abadie V, Manac'h Y, Garabedian EN (1999): The CHARGE association: the role of tracheotomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125: 33-38

Russell-Eggitt IM, Blake KD, Taylor DS, Wyse RK (1990): The eye in the CHARGE association. *Br J Ophthalmol* 74: 421-426

SADLER TW (2008): *Medizinische Embryologie*. 11. Aufl., Thieme, Stuttgart, New York, 377-378

Samadi DS, Shah UK, Handler SD (2003): Choanal atresia: a twenty-year review of medical comorbidities and surgical outcomes. *Laryngoscope* 113: 254-258

Sanlaville D, Etchevers HC, Gonzales M, Martinovic J, Clement-Ziza M, Delezoide AL, Aubry MC, Pelet A, Chemouny S, Cruaud C, Audollent S, Esculpavit C, Goudefroye G, Ozilou C, Fredouille C, Joye N, Morichon-Delvallez N, DumezY, Weissenbach J, Munnich A, Amiel J, Encha-Razavi F, Lyonnet S, Vekemans M, Attie-Bitach T (2006): Phenotypic spectrum of CHARGE syndrome in fetuses with CHD7 truncating mutations correlates with expression during human development. *J Med Genet* 43: 211-217

Sanlaville D, Verloes A (2007): CHARGE syndrome: an update. *Eur J Hum Genet* 15: 389-399

Schmidt H (2010): Aus HNO-Sicht: Auswahl wichtiger Syndrome. In: Götte K und Nicolai T (Hrsg.): *Pädiatrische HNO-Heilkunde*. 1. Aufl., Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München, 12-14

Schnetz MP, Bartels CF, Shastri K, Balasubramanian D, Zentner GE, Balaji R, Song L, Wang Z, LaFramboise T, Crawford GE, Scacheri PC (2009): Genomic distribution of CHD7 on chromatin tracks H3K4 methylation patterns. *Genome Res* 19: 590-601

Schoem SR (2004): Transnasal endoscopic repair of choanal atresia: why stent? *Otolaryngol Head Neck Surg* 131: 362-366

Schraff SA, Vijayasekaran S, Meinzen-Derr J, Myer CM (2006): Management of choanal atresia in CHARGE association patients: a retrospective review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 70(7): 1291-1297

Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K (2009): Keilbein (Os sphenoidale). In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U (Hrsg.): *Prometheus, Lernatlas der Anatomie - Kopf, Hals und Neuroanatomie*. 2. Aufl., Thieme, Stuttgart, New York, 34

Searle LC, Graham JM Jr, Prasad C, Blake KD (2005): CHARGE syndrome from birth to adulthood: an individual reported on from 0 to 33 years. *Am J Med Genet* 133A: 344-349

Silver EJ, Westbrook LE, Stein RE (1998): Relationship of parental psychological distress to consequences of chronic health conditions in children. *J Pediatr Psychol* 23: 5-15

- Souriau J, Gimenes M, Blouin C, Benbrik I, Benbrik E, Churakowskyi A, Churakowskyi B (2005): CHARGE syndrome: developmental and behavioral data. *Am J Med Genet* 133A: 278-281
- Sporik R, Dinwiddie R, Wallis C (1997): Lung involvement in the multisystem syndrome CHARGE association. *Eur Respir J* 10: 1354-1355
- Stieve M, Kempf HG, Lenarz T (2009): Management of choanal atresia in cases of craniofacial malformation. *J Maxillofac Oral Surg* 8(1): 52-54
- Teissier N, Kaguelidou F, Couloigner V, Francois M, Van Den Abbeele T (2008): Predictive factors for success after transnasal endoscopic treatment of choanal atresia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134: 57-61
- Tellier AL, Cormier-Daire V, Abadie V, Amiel J, Sigaudy S, Bonnet D, de Lonlay-Debeney P, Morrisseau-Durand MP, Hubert P, Michel JL, Jan D, Dollfus H, Baumann C, Labrune P, Lacombe D, Philip N, LeMerrer M, Briard ML, Munnich A, Lyonnet S (1998): CHARGE syndrome: report of 47 cases and review. *Am J Med Genet* 76: 402-409
- Terk C (2004): Lebensqualität und Alltagsbewältigung mit cystischer Fibrose. unveröffentlichte Diplomarbeit, Fakultät für Kulturwissenschaften der Universität Klagenfurt, Institut für Psychologie
- Thieme V, Bremerich A, Albrecht K, Lauber P (2000): Klinische Manifestationen der CHARGE-Assoziation im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich. *Mund Kiefer Gesichtschir* 4: 171-177
- Trillingsgaard A, Damm D, Sommer S, Jepsen JR, Ostergaard O, Frydenberg M, Thomsen PH (2004): Developmental profiles on the basis of the FTF (Five to Fifteen) questionnaire-clinical validity and utility of the FTF in a child psychiatric sample. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13 [Suppl 3]: 39-49
- Van Den Abbeele T, Francois M, Narcy P (2002): Transnasal endoscopic treatment of choanal atresia without prolonged stenting. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128: 936-940
- Verloes A (2005): Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a proposal. *Am J Med Genet* 133A: 306-308
- Vissers LE, van Ravenswaaij CM, Admiraal R, Hurst JA, de Vries BB, Janssen IM, van der Vliet WA, Huys EH, de Jong PJ, Hamel BC, Schoenmakers EF, Brunner HG, Veltman JA, van Kessel AG (2004): Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nat Genet* 36: 955-957
- Wessels K, Bohnhorst B, Luhmer I, Morlot S, Bohring A, Jonasson J, Epplen JT, Gadzicki D, Glaser S, Göhring G, Mälzer M, Hein A, Arslan-Kirchner M, Stuhmann M, Schmidtke J, Pabst B (2010): Novel CHD7 mutations contributing to the mutation spectrum in patients with CHARGE syndrome. *Eur J Med Genet* 53: 280-285

- West CA, Besier T, Borth-Bruhns T, Goldbeck L (2009): Effectiveness of a family-oriented rehabilitation program on the quality of life of parents of chronically ill children. *Klin Padiatr* 221: 241-246
- White DR, Giambra BK, Hopkin RJ, Daines CL, Rutter MJ (2005): Aspiration in children with CHARGE Syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 69: 1205-1209
- WHOQOL Group (1995): The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organisation. *Soc Sci Med* 41: 1403–1409
- Wincent J, Holmberg E, Strömmland K, Soller M, Mirzaei L, Djureinovic T, Robinson K, Anderlid B, Schoumans J (2008): CHD7 mutation spectrum in 28 Swedish patients diagnosed with CHARGE syndrome. *Clin Genet* 74: 31-38
- Wulffaert J, Scholte EM, Dijkxhoorn YM, Bergman JE, van Ravenswaaij-Arts CM, van Berckelaer-Onnes IA (2009): Parenting Stress in CHARGE Syndrome and the Relationship with Child Characteristics. *J Dev Phys Disabil* 21: 301-313
- Yaniv E, Hadar T, Shvero J, Stern Y, Raveh E (2007): Endoscopic transnasal repair of choanal atresia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 71: 457-462
- Zentner GE, Layman WS, Martin DM, Scacheri PC (2010): Molecular and phenotypic aspects of CHD7 mutation in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet* 152A: 674-686
- Zimmermann A (2004): Choanalatresie. In: Hansmann G (Hrsg.): *Neugeborenen-Notfälle*. Thieme, Stuttgart, New York, 350

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Ansicht der Schädelbasis von unten (SCHÜNKE et al. 2009).....	3
Abb. 2: Entwicklung von Nasenhöhle und Nasopharynx (GÖTTE 2010b)	4
Abb. 3: CT-morphologischer und korrespondierender endoskopischer Befund einer linksseitigen knöchernen Choanalatresie eines 3-jährigen Patienten (HAVEL et al. 2010)	7
Abb. 4: CHARGE-Patienten (Bild A,C und D BERGMAN et al. 2010, Bild B ONARAN et al. 2009, Bild E BLAKE et al. 1990)	13
Abb. 5: Gesamtzahl der Patienten einschließlich nicht erreichter und verstorbener(n=25)	35
Abb. 6: Geschlechts- und Gruppenverteilung (n=25).....	36
Abb. 7: Gestationsalter in den drei Diagnosegruppen (n=25).....	40
Abb. 8: Mediane der APGAR-Werte nach Ablauf der 1.Minute (n=17), 5. Minute (n=17) und 10. Minute (n=15) post natum.	41
Abb. 9: Postnatale pulmonale Auffälligkeiten der Gruppen 1 bis 3 (n=25).....	42
Abb. 10: Postnatale kardiale Auffälligkeiten der Gruppen 1 bis 3 (n=25)	43
Abb. 11: Postnatale Nasenatmung der Gruppen 1 bis 3 (n=25).....	43
Abb. 12: Bi- (n=18) und unilaterale (n=7) Atresien/Stenosen in den Gruppen 1 bis 3.....	44
Abb. 13: Therapieformen (n=25).....	49
Abb. 14: Therapeutische Eingriffe in den Gruppen 1 bis 3 (n=25)	49
Abb. 15: Therapeutische Eingriffe bei Atresie (n=14) bzw. Stenose (n=13).....	50
Abb. 16: Zeitpunkte der ersten Operation (n=20)	51
Abb. 17: Bewertung der aktuellen Nasenatmung (n=16)	62
Abb. 18: Einschätzung der Nasenatmung in Gruppe 1 bis 3 (n=16).....	62
Abb. 19: Nasenatmung vor medizinischer Betreuung (n=13) und aktuell bei Umfrage (n=16)	63
Abb. 20: Nasenatmung vor medizinischer Betreuung (n=13) und aktuell bei Umfrage (n=16) je nach Therapieart.....	64
Abb. 21: Nasenatmung vor medizinischer Betreuung (n=13) und aktuell bei Umfrage (n=16) je nach Diagnosegruppe	64
Abb. 22: Betroffene Mütter (n=13) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=24).....	66
Abb. 23: Betroffene Väter (n=3) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=13)	66
Abb. 24: PR-Mediane der Gruppen 1 bis 3 (n=16)	67
Abb. 25: PR-Mediane je nach Geschlecht (n=16).....	68
Abb. 26: PR-Mediane je nach Familienstand (n=16)	68
Abb. 27: Ergebnisse der Diagnosegruppe 1 (n=2) im Vergleich zur Normgruppe (n=854)	71
Abb. 28: Ergebnisse der Diagnosegruppe 2 (n=2) im Vergleich zur Normgruppe (n=854)	72

9. Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Definitionen von Pagon, Blake und Verloes.....	14
Tab. 2:	Hirnnervendysfunktionen (BLAKE et al. 2008).....	16
Tab. 3:	Patienteninformationen	24
Tab. 4:	Informationen des Elternfragebogens.....	26
Tab. 5:	Bereiche und Unterbereiche des FTF-Fragebogens.....	33
Tab. 6:	Alters- und Geschlechtsangaben in den drei Diagnosegruppen (n=25)	36
Tab. 7:	Pränatale Auffälligkeiten in den drei Diagnosegruppen (n=25).....	37
Tab. 8:	Häufigkeit pränataler mütterlicher Lebensgewohnheiten und Komplikationen	38
Tab. 9:	Häufigkeit pränataler pathologischer Befunde.....	39
Tab. 10:	Häufigkeit assoziierter Diagnosen	45
Tab. 11:	Diagnosestellung CHARGE-Syndrom nach Pagon, Blake und Verloes	47
Tab. 12:	CHARGE-Anomalien im untersuchten Patientengut (n=6)	48
Tab. 13:	Ergebnisse der klinischen Untersuchung	54
Tab. 14:	Gewicht im Verlauf (n=24).....	56
Tab. 15:	Größe im Verlauf (n=23)	57
Tab. 16:	Kopfumfang im Verlauf (n=21)	58
Tab. 17:	Ermittelte PR-Mediane in Patientenkollektiv und Kontrollgruppe (n=16).....	65
Tab. 18:	Entwicklungsstand in den Gruppen 1 bis 3 (n=12)	69
Tab. 19:	Entwicklungsstand von Mädchen und Jungen (n=12)	70
Tab. 20:	Entwicklungsstand in den Diagnosegruppen (n=4).....	72

Anhang

Anhang 1: Ausführliche Liste assoziierter Diagnosen und Auffälligkeiten

Grunderkrankungen sowie betroffene Organsysteme und deren Auffälligkeiten	Anzahl der Kinder (Gruppe 1/2/3)	Anzahl assoziierter Diagnosen (Gruppe 1/2/3)	Unterteilung in	Anzahl assoziierter Diagnosen (Gruppe 1/2/3)
Syndrome	12 (6/6/0)	15 (6/9/0)		
			CHARGE-Syndrom	6 (6/0/0)
			VATER-Assoziation	2 (0/2/0)
			Crouzon-Syndrom	1 (0/1/0)
			Hanhart-Syndrom	1 (0/1/0)
			DiGeorge-Syndrom	1 (0/1/0)
			Léri-Weill-Syndrom	1 (0/1/0)
			Chondrodysplasia-punctata-Syndrom	1 (0/1/0)
			Antiepileptika-Embryopathie	1 (0/1/0)
			Pierre-Robin-Sequenz	1 (0/1/0)
Kopf und Hals	25 (6/14/5)	85 (25/55/5)		
Schädelform		2 (1/1/0)	kleiner Gesichts-, großer Hirnschädel	1 (1/0/0)
			turicephal, verlängert, asymmetrisch	1 (0/1/0)
Choanen		27 (7/15/5)	Choanalatresie	14 (6/8/0)
			Choanalstenose	13 (1/7/5)
Stenose/Atresie des Ductus nasolacimalis		2 (0/2/0)		
atypische Nasenformen		13 (8/5/0)	kurze Nase	2 (2/0/0)
			breiter Nasenrücken	2 (2/0/0)
			breite, flache Nasenwurzel	3 (1/2/0)
			"Stupsnase"	1 (0/1/0)
			nach vorn gerichtete Nasenlöcher	3 (2/1/0)
			asymmetrische Nasenlöcher	1 (0/1/0)
			querovale Nasenlöcher	1 (1/0/0)

Stirn - ,Gesichts- , und Philtrumformen		9 (3/6/0)	fliehende Stirn hohe Stirn Mittelgesichtshypoplasie Hypertrophie der linken Gesichtshälfte flaches Philtrum langes Philtrum prominentes Philtrum	2 (2/0/0) 1 (0/1/0) 2 (0/2/0) 1 (0/1/0) 1 (1/0/0) 1 (0/1/0) 1 (0/1/0)
Mund / Zunge		8 (1/7/0)	schmales Lippenrot dreiecksförmiger Mund Ankyloglosson große Zunge Mikroglossie intraorale Synechie	1 (0/1/0) 1 (0/1/0) 2 (0/2/0) 2 (0/2/0) 1 (0/1/0) 1 (1/0/0)
Gaumen / Uvula		10 (2/8/0)	Gaumenspalte hoher Gaumen Spitzgaumen tiefstehende Gaumensegel Uvula bifida	2 (0/2/0) 4 (2/2/0) 2 (0/2/0) 1 (0/1/0) 1 (0/1/0)
Zähne		2 (1/1/0)	verzögerte Zahnentwicklung Stellungsanomalie der vorderen Schneidezähne	1 (0/1/0) 1 (1/0/0)
Kiefer		10 (2/8/0)	Mikrogenie Retrogenie Mikrognathie Retrognathie Prognathie	1 (0/1/0) 3 (1/2/0) 2 (0/2/0) 2 (0/2/0) 2 (1/1/0)
Hals		2 (0/2/0)	kurzer Hals Schiefhals	1 (0/1/0) 1 (0/1/0)
Auge	11 (6/5/0)	29 (19/10/0)		
Form, Lage, Abstand		13 (8/5/0)	antimongoloide Lidachsen Hypertelorismus Epikanthus	4 (3/1/0) 7 (4/3/0) 2 (1/1/0)

Augapfel		3 (2/1/0)	Anophthalmus links Mikrophthalmus links Pseudoexophthalmus bds. bei Orbitahypoplasie	1 (1/0/0) 1 (1/0/0) 1 (0/1/0)
Fehlsichtigkeit		8 (5/3/0)	Strabismus Astigmatismus Anisometropie	5 (3/2/0) 2 (1/1/0) 1 (1/0/0)
Spaltbildungen		2 (2/0/0)	Iriskolobom links Netzhaut-Aderhaut- Kolobom bds.	1 (1/0/0) 1 (1/0/0)
Nystagmus		1 (1/0/0)		
Retinopathia praematurorum		2 (1/1/0)		
Ohr	13 (6/7/0)	25 (13/12/0)		
präaurikuläres Anhängsel		1 (1/0/0)		
äußeres Ohr		16 (9/7/0)	tiefsitzende Ohren Ohrmuscheldysplasie	9 (4/5/0) 7 (5/2/0)
Gehörgang		3 (1/2/0)	Verengung der äußeren Gehörgänge Gehörgangsatresie bds.	2 (1/1/0) 1 (0/1/0)
Hörminderung		5 (2/3/0)		
Hirn	8 (6/2/0)	13 (11/2/0)		
Hydrozephalus		4 (3/1/0)		
Mikrozephalus		4 (3/1/0)		
Hirnatrophie		4 (4/0/0)	geringe Gyrierung Stirnhirnatrophie Balkenhypoplasie Hemiatrophia cerebri	1 (1/0/0) 1 (1/0/0) 1 (1/0/0) 1 (1/0/0)
Fehlanlage der Hirnnervenkerne		1 (1/0/0)		
statomotorische und/oder mentale Retardierung	15 (6/9/0)	15 (6/9/0)		
neurologische Auffälligkeiten	7 (5/2/0)	14 (11/3/0)		
Hirnnervendysfunktion		7 (6/1/0)	Hyposmie Fazialisparese	1 (0/1/0) 2 (2/0/0)

			Störung der Schluckkoordination	3 (3/0/0)
			einseitige partielle Stimmlippenlähmung	1 (1/0/0)
Krampfanfälle		5 (4/1/0)	Blitz-Nick-Salaam-Anfälle	1 (1/0/0)
			epileptische Anfälle	3 (3/0/0)
			Fieberkrämpfe	1 (0/1/0)
muskuläre Hypotonie		2 (1/1/0)		
endokrinologische Auffälligkeiten	4 (2/2/0)	9 (5/4/0)		
			absoluter STH - Mangel mit Wachstumsstillstand	1 (1/0/0)
			Panhypopituitarismus	1 (1/0/0)
			Hypothyreose	2 (1/1/0)
			Kleinwuchs	3 (2/1/0)
			Pubertas tarda	1 (0/1/0)
			V.a. idiopathischen hypogonadotropen Hypogonadismus	1 (0/1/0)
Respirationstrakt	10 (4/6/0)	22 (9/13/0)		
Larynx		2 (2/0/0)	Laryngomalazie	1 (1/0/0)
			Larynxstenose	1 (1/0/0)
Trachea		5 (2/3/0)	Tracheomalazie	4 (2/2/0)
			Trachealstenose	1 (0/1/0)
Bronchien		2 (0/2/0)	Bronchomalazie	1 (0/1/0)
			Bronchialstenose	1 (0/1/0)
respiratorische Komplikationen		13 (5/8/0)	respiratorische Insuffizienz	4 (2/2/0)
			postnatale Asphyxie	2 (1/1/0)
			Hyperkapnie	2 (1/1/0)
			Lungenkollaps	1 (0/1/0)
			Hämatopneumothorax	1 (0/1/0)
			Atemnotsyndrom des Frühgeborenen	1 (0/1/0)
			Schlafapnoen	2 (1/1/0)
Ösophagus	5 (1/4/0)	6 (1/5/0)		
			gastroösophagealer Reflux	2 (1/1/0)

			Ösophagusruptur und gastrointestinale Blutung	1 (0/1/0)
			Ösophagusstenose	2 (0/2/0)
			Ösophagusatresie	1 (0/1/0)
Herz und Gefäße	12 (4/8/0)	33 (16/17/0)		
Herzfehler		27 (14/13/0)	persistierendes Foramen ovale	6 (2/4/0)
			Atriumseptumdefekt	3 (2/1/0)
			Ventrikelseptumdefekt	5 (3/2/0)
			Vitium cordis	1 (0/1/0)
			persistierender Ductus arteriosus Botalli	5 (2/3/0)
			Unterbrochener Aortenbogen (Typ B)	1 (1/0/0)
			Aortenbogen doppelt	1 (0/1/0)
			bikusbide Aortenklappe	1 (1/0/0)
			Double outlet right ventricle	1 (1/0/0)
			Pulmonalstenose	1 (1/0/0)
			Lungenvenen- fehlöffnung links	1 (0/1/0)
			Arteria lusoria dextra	1 (1/0/0)
Blutdruckdysregulation		3 (0/3/0)	arterielle Hypertension	2 (0/2/0)
ventrikuläre Hypertrophie		1 (0/1/0)	Hypotonie	1 (0/1/0)
Herzinsuffizienz		2 (2/0/0)		
Hernien	5 (0/5/0)	5 (0/5/0)		
			Hernia inguinalis	5 (0/5/0)
nephrologische Auffälligkeiten	7 (3/4/0)	13 (5/8/0)		
			Nierenagenesie	1 (0/1/0)
			Nierendysplasie	2 (0/2/0)
			Nierenhypoplasie	2 (1/1/0)
			Hydronephrose rechts	1 (0/1/0)
			Harnstauungsniere II°	1 (1/0/0)
			Doppelnieren links	1 (1/0/0)
			Ureterozele links	2 (1/1/0)

			vesikoureterorenaler Reflux bds. dritten Grades	1 (0/1/0)
			rektouretrale Fistel	1 (0/1/0)
			Niereninsuffizienz	1 (1/0/0)
Genitale	7 (3/4/0)	11 (4/7/0)		
			Maldescensus testis	3 (2/1/0)
			Genitalhypoplasie	2 (1/1/0)
			Hydrozele	3 (0/3/0)
			Hypospadias glandis	1 (1/0/0)
			Präputialverklebung	1 (0/1/0)
			Hodeninsuffizienz	1 (0/1/0)
Anus	3 (1/2/0)	3 (1/2/0)		
			Analatresie	3 (1/2/0)
Stamm	3 (1/2/0)	3 (1/2/0)		
			Stammadipositas	1 (1/0/0)
			Skoliose	2 (0/2/0)
Extremitäten- anomalien	11 (5/6/0)	36 (14/22/0)		
Arme		2 (0/2/0)	Amelie links	1 (0/1/0)
			Cubitus valgus	1 (0/1/0)
Hände		12 (6/6/0)	Amelie links	1 (0/1/0)
			plumpe Hände	1 (1/0/0)
			atypischer Palmarfur- chenverlauf	3 (2/1/0)
			Vierfingerfurche	2 (1/1/0)
			atypische Fingerstellung	1 (1/0/0)
			plumper Daumen	1 (0/1/0)
			tief angesetzter Daumen	1 (1/0/0)
			Brachydaktylie und Syndaktylie	1 (0/1/0)
			Klinodaktylie	1 (0/1/0)
Hüfte		4 (2/2/0)	Subluxation	2 (1/1/0)
			Hüft dysplasie	1 (1/0/0)
			Streckhemmung	1 (0/1/0)
Knie		2 (1/1/0)	Streckhemmung	2 (1/1/0)
Sprunggelenk		1 (1/0/0)	Valgisierung	1 (1/0/0)
Füße		15 (4/11/0)	Amelie links	1 (0/1/0)

			dysplastische knöcherne Mittelfußstruktur und rudimentäre Endphalangen	1 (0/1/0)
			Zehenanomalie (3. Zehe tieferstehend)	1 (0/1/0)
			Brachydaktylie	1 (0/1/0)
			Syndaktylie	1 (0/1/0)
			plumpe Füße	2 (2/0/0)
			atypischer Plantarfurchenverlauf	1 (1/0/0)
			Sandalenlücke bds.	1 (0/1/0)
			Sichelfuß	2 (2/0/0)
			Hackenfuß	1 (0/1/0)
			Knicksenkfuß	1 (0/1/0)
			Knickhackenfuß	2 (1/1/0)
Haut	2 (0/2/0)	2 (0/2/0)		
			multiple Hämangiome	1 (0/1/0)
			Ichthyosis congenita	1 (0/1/0)
atypische Körperbehaarung	2 (0/2/0)	3 (0/3/0)		
			lumbosacrale Behaarung	2 (2/0/0)
			dichter Haarwuchs, starke Kopfbehaarung mit tiefem Haaransatz	1 (0/1/0)
hämatologische Auffälligkeiten	5 (1/4/0)	9 (1/8/0)		
			Anämie	5 (1/4/0)
			Hyperbilirubinämie	3 (0/3/0)
			Gerinnungsstörung	1 (0/1/0)
genetische Auffälligkeiten	3 (0/3/0)	3 (0/3/0)		
			Deletion Xp 22	1 (0/1/0)
			Translokation zwischen Chromosom 3 und 15	1 (0/1/0)
			Mikrodeletion auf Chromosom 22	1 (0/1/0)

Anmerkungen: bds.=beidseits, V.a.=Verdacht auf, STH=somatotropes Hormon

Anhang 2: Detaillierte Ergebnisse der klinischen Untersuchung

Einzelheiten der Auffälligkeiten		Gruppe 1 (n=2)	Gruppe 2 (n=10)	Gruppe 3 (n=3)
Haut				
	teigige Haut	1	0	0
	Windeldermatitis	0	1	0
	auffällige Blässe	0	0	1
	Mundwinkelrhagaden bds.	0	1	0
	Ichthyosis	0	1	0
	ausgeprägte Gefäßzeichnung über Brust und auf Oberarminnenseite	0	1	0
Kontrakturen				
	untere Extremitäten	1	0	0
Knochen und Gelenke				
abnorme Gelenk-				
beweglichkeit:	Subluxation des linken Hüftgelenkes	1	0	0
	unvollständige Adduktion des rechten Beines	1	0	0
	Kniegelenk rechts nicht, links mäßig streckbar	1	0	0
Fehlbildungen:	Amelie des linken Armes	0	1	0
	Amelie der linken Hand	0	1	0
	linker Fuß nur teilweise ausgebildet (kein Mittelfuß, keine Zehen)	0	1	0
Fehlhaltungen:	Sichelfußhaltung bds.	0	1	0
	Hackenfuß rechts	0	1	0
	Pronationsfehlstellung	1	1	0
Deformierungen:	Skoliose der Wirbelsäule	0	1	0
	kleine, klumpige Füße	1	0	0
	kleine, kurze Finger	1	0	0
	Brachy- und Syndaktylie der rechten Hand, Knick-Hacken-Fuß rechts	0	1	0
Schädel				
Kopfform:	Hinterkopf abgeflacht	0	2	0
	hypoplastisches Mittelgesicht	0	1	0
	Brachy - und Turrizephalus	0	1	0

	am Hinterkopf tastbare Knochendefekte nach Kranioplastik	0	1	0
	ventrikulo-peritonealer Shunt tastbar	0	1	0
Rachen:	klares Rachensekret	1	1	0
	hoher spitzer Gaumen mit tief stehenden Gaumensegeln	0	1	0
Zunge:	große Zunge	1	1	0
	Beläge	0	1	0
	Mikroglossie (ehemaliges Ankyloglosson)	0	1	0
Hals:	gedrungener, kurzer Hals mit Stiernacken	1	0	0
	Trachealkanüle	1	0	0
	Schiefhals nach rechts	0	1	0
	ventrikulo-peritonealer Shunt an rechter Halsseite	0	1	0
Augen:	Brille - kurzsichtig	0	1	1
	Brille - weitsichtig	0	1	0
	Hypertelorismus	0	2	0
	Konjunktivitis links	0	1	0
	Pseudoexophthalmus bei Hypoplasie der Orbita	0	1	0
	enge Lidspalte und Miosis links	1	0	0
	Astigmatismus bds.	1	0	0
	Anisometropie bds.	1	0	0
	Anophthalmus	1	0	0
	Nystagmus	1	0	0
atypische Nasenform:	Nasenrücken breit, linkes Nasenloch seitlich ausladend, Narbe zwischen Mund und Nase	0	1	0
	nach vorn gerichtete Nasenlöcher, prominente Nasolabialfalte	0	1	0
Ohr				
	tief ansetzende Ohren	0	3	0
	Dysplasie des linken Ohres	1	0	0
	kleiner rechter Gehörgang	1	0	0
	sehr kleine äußere Gehörgänge	0	1	0

Herz				
	Systolikum	0	1	0
Lunge				
	Rasselgeräusche	1	1	0
	verschärftes Atemgeräusch	0	1	0
Abdomen				
	ausladend	1	0	0
	perkutane endoskopische Gastrostomie	1	0	0
	Anus praeter	0	1	0
	Hepatomegalie	0	1	0
Bruchpforten				
	Skrotalhernie rechts	0	1	0
Genitale				
	Hodenhochstand	1	1	0
	Hydrozele	0	2	0
neurologische Auffälligkeiten				
Hirnnerven:	N. olfactorius (I)	1	1	0
	N. opticus (II)	1	0	0
	N. oculomotorius (III), N. trochlearis (IV), N. abducens (VI)	1	0	0
	N. trigeminus (V)	1	0	0
	N. facialis (VII)	1	0	0
	N. vestibulocochlearis (VIII)	2	1	0
	N. glossopharyngeus (IX)	1	0	0
	N. hypoglossus (XII)	1	1	0
Faszikulationen der Zungenspitze		1	1	0
Ataxie		0	0	0
Tremor		0	0	0
Babinski-Reflex		0	0	0

Anmerkungen: bds.=beidseits, N.=Nervus

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. med. K. Rothe, Chefärztin der Klinik für Kinderchirurgie des Campus Virchow-Klinikum der Charité Berlin für die Überlassung des Themas, die stete Unterstützung, die Motivation und ihre Mühe bei der Durchsicht dieser Arbeit bedanken.

Mein weiterer Dank gilt ebenso Herrn PD Dr. med. U. Bühligen, kommissarischer Direktor der Klinik und Poliklinik für Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Leipzig AÖR, der als Mitbetreuer die Fertigstellung der Dissertation ermöglichte.

Herrn Prof. Dr. med. A. Merckenschlager, Leiter der Abteilung Neuropädiatrie, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche des Universitätsklinikums Leipzig AÖR und Frau Dr. P. Nickel, Dipl.-Psych., psychologische Abteilung der Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche des Universitätsklinikums Leipzig AÖR, sei herzlich gedankt für die hilfreichen Anregungen auf der Suche nach geeigneten Entwicklungstestverfahren. Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. L. Goldbeck, Leiter der Sektion Psychotherapieforschung und Verhaltensmedizin, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie des Universitätsklinikums Ulm, für die Überlassung des Ulmer Lebensqualitäts-Inventars für Eltern chronisch kranker Kinder.

Bei Herrn H. Bogatsch, Institut für medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie der Medizinischen Fakultät an der Universität Leipzig, möchte ich mich für die kompetente Beratung im Hinblick auf die statistische Analyse und Auswertung bedanken.

Ein großer Dank gilt Vanessa Schroth, die durch ihre lektorische Tätigkeit einen großen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet hat.

Von ganzem Herzen möchte ich meinen Eltern für die intensive Unterstützung und vielen Ermutigungen danken. Besonders danke ich Gott, der das Gelingen dieser Arbeit ermöglicht und gesegnet hat.

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....
Datum

.....
Unterschrift